ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. W. HIS,
Professor der 1. med. Klinik

DR. F. KRAUS,
Professor der 2. med. Klinik

DR. A. GOLDSCHEIDER,
Professor der 3. med. Klinik

DR. G. KLEMPERER,
a.o. Professor, Direktor des städt. Krankenhauses Moabit

IN BERLIN,

DR. W. VON LEUBE,
em. Professor der med. Klinik
in Würzburg,

DR. B. NAUNYN,
em. Professor der med. Klinik
in Strassburg,

DR. A. VON STRÜMPELL,
Professor der med. Klinik
in Leipzig,

DR. R. STÄHELIN,
Professor der med. Klinik
in Basel.

DR. C. VON NOORDEN,
Professor in Frankfurt a. M.,

DR. N. ORTNER,
Professor der 3. med. Klinik in Wien.

REDIGIERT VON **W. HIS.**

Achtundachtzigster Band.

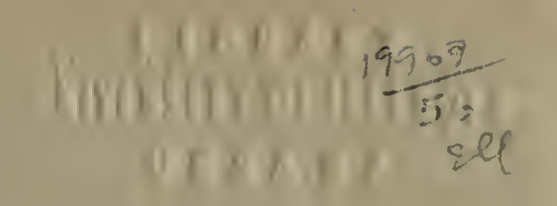
Mit 4 Tafeln, 39 Kurven und 48 Abbildungen im Text.

BERLIN 1919.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

NW., UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.



I.

Ueber den Mineralstoffgehalt einiger Exsudate und Transsudate.

Von

A. Magnus-Levy.

Ich gebe in folgendem die Analysen einiger Exsudate und Transsudate wieder. Die systematische Durchprüfung zahlreicher solcher Flüssigkeiten, die weitere Ziele im Auge hatte, habe ich nicht ausführen können. So beschränke ich mich in der Erläuterung der Resultate auf kurze Bemerkungen. Sie bringen dem damit Vertrauten nichts wesentlich Neues. Aber die Zahlen und Grössenordnungen, um die es sich handelt, sind eben den Meisten nicht vertraut, schon weil nur wenige derartige Untersuchungen vorliegen. Bekannt sind von früher her vorwiegend die Werte für Eiweissgehalt, spezifisches Gewicht und Aschengehalt, einiges Wenige über den Kochsalzgehalt, in den letzten 20 Jahren ist ein grosses Material über den Reststickstoff und seine Anteile dazugekommen.

Von den serösen Flüssigkeiten stehen im Gegensatz zum Blut meist beliebige Mengen zur Verfügung, so dass die verschiedenen Stoffe in eigenen Portionen bestimmt werden können. Das Chlor wurde nach Bunge bestimmt (10 ccm Serum mit 10 Tropfen 33 proz. Sodalösung zur Trockne gebracht, sehr vorsichtig verascht usw.), Titration nach Volhard, wobei das Chlorsilber entweder abfiltriert wird oder 24 Stunden stehen bleibt. Dann ist das Chlorsilber so fest zusammengeballt, dass es sich nicht mehr mit dem Rhodan-Kalium umsetzt und eine exakte Titration möglich ist. Das Natrium und Kalium wurde ebenfalls nach Bunge bestimmt, das Kali über das Kobaltnitritkalium als Perchlorat gewogen und zwar sowohl aus dem gewogenen NaCl + KCl, wie auch aus der Asche direkt. Kalzium, Magnesium, Phosphate wurden in weiteren Portionen analysiert. Der Schwefel oder die Sulfate wurden nicht bestimmt. Sie sind nicht oder nur in kaum analysierbaren Mengen Mineralbestandteile der Säfte, sondern der Schwefel ist ausschliesslich Bestandteil des Eiweisses, aus ihm entsteht bei der Veraschung die Schwefelsäure, übrigens nicht quantitativ. Ebensowenig hat es Sinn, die Kohlensäure der Asche zu bestimmen, da sie mit dem Kohlensäuregehalt der serösen Flüssigkeiten nicht identisch ist. Auch von der Phosphorsäure der Asche ist nur ein Teil (nach Abderhalden's Analysen

an Tierblut etwa $^1/_4$—$^1/_3$) wirklich als anorganische Phosphorsäure in den Flüssigkeiten oder doch im Serum enthalten. Da aber die Gesamtmenge der Phosphorsäure sehr gering ist, so habe ich von einer Trennung in organische und anorganische Phosphorsäure abgesehen.

Tabelle I.

	Oedeme		Aszites					Pleuraexsudat, Glomerulonephritis
	Kardiale Stauung	Schrumpfniere	Nephrose? Nephrit. + Stauung?	Leberzirrhose				
	(5)	86	1	3	9	7a	7b	155
Spez. Gew. (15° C)	1007,8	1009,6	1013,5	1010,6	1006,5	1007,6	1007,3	1020
g in 1 Liter								
Trockensubstanz . .	15,2	16,5	37,5	26,2	12,52	16,34	15,25	60,28
Asche	8,6	9,0	9,35	8,0	7,98	9,5	8,85	8,8
Organische Substanz	6,6	7,5	28,15	17,4	4,54	6,8	6,40	51,5
Eiweiss	3,9	5,6	22,2	10,8	2,24	4,7	2,66	44,0
Organischer Rest . .	2,7	1,3	5,95	6,6	2,30	2,1	3,74	7,5
Rest-N	0,24	0,37	0,39	0,34	0,24	0,19	0,24	0,78
Eiweiss-N	0,63	0,89	3,55	1,74	0,36	0,75	0,42	6,99
Gesamt-N	0,87	1,26	3,94	2,08	0,60	0,94	0,66	7,77
	Zucker 1,1				„Fett“ 0,45			
Asche	860	896	935	880	798	950	885	880
mg in 100 ccm								
Cl	385	371	380,6	393	360	414,6	413	375,2
HPO_4	15,2	13,5	27,7	18,8	11,0	—	11,9	13,4
Na	311,7	315	336	321	281,0	—	329,2	316,1
K	11,0	18,5	14,7	15,0	18,0	—	12,5	19,3
Ca	6,2	5,8	7,3	6,0	5,9	—	5,8	5,8
Mg	2,1	2,1	2,4	1,8	2,0	—	1,8	1,4
CO_2	—	—	—	> 50 ccm	—	—	—	—
Δ	— 0,55	—	—	— 0,558	— 0,50	—	— 0,563	—
NaCl	634,5	614	627	648	594	684	681	618

Zweifelsohne bieten die verschiedenen Körperflüssigkeiten Verschiedenheiten dar:

1. Je nach ihrer Natur, ob entzündlich oder nicht entzündlich,
2. nach dem Ort der Herkunft (aus den verschiedenen Körperhöhlen und dem Unterhautzellgewebe),
3. nach der Natur der Krankheit (Kompensationsstörungen, Nierenerkrankungen usw.) und
4. nach dem allgemeinen Ernährungszustand.

Meine spärlichen Analysen erlauben eine solche Trennung nicht. Ich gebe daher bloss einige allgemein geltenden Regeln an.

Die Menge der Asche. Die „Asche“ ist nicht identisch mit der Summe der Mineralstoff-Ionen der ursprünglichen Flüssigkeiten. Die Schwefelsäure der Asche stammt von dem Schwefel des Eiweisses, 60 bis 75 pCt. der Phosphorsäure vom Lezithin und den Nukleinen; die Asche

enthält ferner weniger Chlor als die Flüssigkeit, weil die sauren bei der Verbrennung entstehenden Dämpfe (organische Säuren und CO_2) durch Massenwirkung etwas Chlor austreiben. Auch die CO_2 entspricht nicht der präformierten: Einerseits wird das nicht in Ionenform vorhandene Na der Flüssigkeit zu Na_2CO_3 verbrannt, andererseits enthält die Asche nur Na_2CO_3 im Gegensatz zu dem $NaHCO_3$ der Flüssigkeit usw.

Trotz dieser Verhältnisse hat die, früher viel geübte, Bestimmung der Aschenmenge auch jetzt noch einen gewissen Wert, einmal zur Feststellung der organischen Substanz (Trockensubstanz minus Asche gleich organische Substanz) usw., dann aber auch als eine gewisse Kontrolle für die Chlor- und Na-Bestimmungen, sofern diese nicht aus der „Asche“, sondern aus „ad hoc Analysen“ der Flüssigkeiten stammen. So finden die ungewöhnlich niedrigen Werte für Cl und Na in einer Aszitesflüssigkeit (usw.) schon sofort eine gewisse Bestätigung in der entsprechenden Kleinheit der Werte für die Asche usw.

Die Aschenmenge der Flüssigkeiten beträgt 860—950 mg in 100 ccm. In vielen anderen Bestimmungen fand ich die Grenzen zwischen 830 und 970 mg. Das entspricht den zahlreichen Ergebnissen früherer Autoren. Niedrigere Werte sind seltene Ausnahmen, so die 798 mg in der Aszitesflüssigkeit eines schon 60 mal punktierten Mannes.

Der Chlorgehalt, bei dem aus Zweckmässigkeitsgründen die alte Berechnung als NaCl gewisse Vorzüge hat, ist ausnahmslos grösser als im Serum[1]). Systematische Untersuchungen über den Kochsalzgehalt stoffwechselgesunder Menschen liegen u. a. vor bei Monakow[1]). Während nach ihm der Kochsalzgehalt im Serum zwischen 560 und 600 mg liegt (eigene Untersuchungen ergeben das gleiche), beträgt er in Exsudaten und Transsudaten 600—650 und in selteneren Fällen bis zu 700—720 mg. Nur ganz ausnahmsweise fand ich einen Wert unter 600 (594 mg NaCl) in dem Aszites eines kachektischen Patienten mit Leberzirrhose, der schon 60 mal punktiert worden war. Die Kontrolle für die Richtigkeit dieses aus der Reihe fallenden Wertes liegt in dem hier gleichfalls ungewöhnlich niedrigen Aschengehalt (798 mg) und in der niedrigen Gefrierpunktserniedrigung (— 0,50°). Uebrigens braucht die endlose Wiederholung von Punktionen eines Aszites nicht immer zur Kachexie und zu niedrigem Kochsalzgehalt zu führen. In einem anderen Fall, der über 100 mal punktiert worden war und dementsprechend nur 0,2 pCt. Eiweiss enthielt, fand ich 682 mg Kochsalz.

---

1) Gerhartz (S. 168 s. Arbeit) bezweifelt, im Gegensatz zu den meisten Autoren, die Differenzen im Kristalloidgehalt zwischen Serum und Ergüssen. Mit Unrecht. Es liegen doch auch gleichzeitige Analysen von Serum und Ergüssen des gleichen Menschen vor. Ich selbst fand u. a. bei Nephrose

593		599		mg NaCl im Serum
644	644	639	639	„ „ „ Oedem.

Aus einer Wiener Klinik sind vor einiger Zeit ganz abweichende Angaben über den Chlorgehalt gemacht worden. So soll der NaCl-Gehalt im Serum gesunder Personen nach 3—5 maligen Gaben von 80,0 Natriumbikarbonat auf 0,91 und 1,0 g NaCl (?) gestiegen sein. Hierbei sollten, da die Gefrierspunkterniedrigung kaum verändert war (0,60 °), die Achloride, also auch das $NaHCO_3$, fast ganz aus dem Serum verschwunden sein[1]). Und umgekehrt gibt derselbe Autor für die Oedeme von Herzkranken Kochsalzwerte von 0,14[2]) usw. an. Dass diesen Befunden Regelmässigkeit zukomme, ist in der anschliessenden Diskussion sofort von anderen Rednern bestritten worden. Es scheint mir notwendig, zu betonen, dass solche Zahlen einfach unmöglich sind. Das Mischungsverhältnis von Kochsalz und Natriumbikarbonat im Serum und den Körperflüssigkeiten ist einigermassen konstant und erleidet derartige Verschiebungen, wie sie von dem Wiener Autor angegeben sind, niemals.

Zu betonen ist, dass viele, vielleicht die meisten der älteren Chlorbestimmungen im Blut usw., namentlich von klinischer Seite, durchaus unzuverlässig, meist zu niedrig sind. Man hat früher die bei der gewöhnlichen trockenen Veraschung (ohne Sodazusatz) entstehenden Chlorverluste nicht beachtet. Ich weise nachdrücklich auf Bunge's analytische Vorschriften hin. Von der Vortrefflichkeit seiner Vorschriften habe ich mich durch zahlreiche variierte Versuche mit kontrolliertem Ausgangsmaterial immer wieder überzeugt. Auch die feuchte Veraschung nach Neumann oder gar die feuchte Verbrennung mit rauchender Salpetersäure und Silbernitrat im offenen Kolben, die bei grösster Um- und Vorsicht in den Händen eines ausgebildeten Chemikers richtige Resultate liefern können, geben in den Händen des unkritischen Mediziners zu schweren Fehlern Anlass.

Kalzium. Den Kalziumgehalt der serösen Flüssigkeiten fand ich meistens geringer (5,8—7,3 mg Ca) als den des Blutserums von Patienten. (8,5—8,9 mg Ca = 11,9—12,5 CaO.) (100 mg Ca = 146 CaO.) Nur die Pleuraexsudate enthielten mehr (8,0—9,9 Ca).

(Siehe nebenstehende Tabelle II.)

Für das Blutserum gesunder Menschen gibt Jansen, der mikroanalytisch, übrigens sehr umsichtig und exakt gearbeitet hat, höhere Werte. Er fand im Plasma von 100 ccm Blut 9,1—12,6 mg CaO, das wären (bei einer Plasmamenge von 50—55 pCt. im Blute) in 100 ccm Plasma rund 18—25 mg CaO entsprechend 13—18 mg Ca. C. Schmidt: Blutserum 16,3 CaO = 11,6 Ca.

1) Ich fand im Blutserum zweier gesunder Männer nach 5 × 40 bzw. 5 × 80 $NaHCO_3$ (Gewichtszunahme 0,5—1 kg, keine Oedeme!) 0,585 und 0,602 pCt. NaCl. Die Asche war nach Ausweis der Titration etwa ebenso stark alkalisch, d. h. das Serum hatte annähernd ebenso viel $NaHCO_3$ enthalten wie gewöhnlich. Also hat keine gröbere Verschiebung im Verhältnis der hauptsächlichen Mineralbestandteile stattgefunden.

2) Ich fand im Oedem bei kardialer Stauung 0,635 und 0,679 pCt. NaCl.

Tabelle II.

	Ca	Mg		Ca	Mg
Oedeme,			**Pleuritisches Exsudat**		
kardiale Stauung (5) . . .	6,2	2,1	bei Glomerulonephrit. (155)	5,8	1,4
kardiale Stauung bei Nephritis (817)	6,3	2,2	ohne "	8,0	2,6
Schrumpfniere (8 b)	5,8	2,1	" " (100 a)	8,7	—
Nephritis	6,0	1,8	" " (100 b [1])	8,8	—
Nephrose	5,6	—	" " (101 a)	9,9	—
			" " (101 b [1])	8,9	—
Aszitesflüssigkeit,			**Blutserum,**		
Nephritis (?) mit Stauung (1)	7,3	2,4	kardiale Stauung [2] (817)	8,9	2,7
Leberzirrhose (3)	6,0	1,8	Gicht	8,5	2,8
" (9)	5,9	2,0	Herzmuskelinsuffizienz . . .	8,7	2,54
" (7 b)	5,8	1,8	Urämie	12,0	2,64
"	6,6	—			
"	7,0	2,4			

1) 100 b und 101 b nach 5 wöchiger Eingabe von 15,0 Kalziumlaktat.

2) Von dem gleichen Fall das Oedem unter Nr. 817.

Von den Kalkanalysen der Gewebe und Säfte gilt das vom Chlor Gesagte in noch höherem Masse; ein grosser Teil der Angaben ist unzuverlässig. Sie lauten z. B. für 100 g frisches Rindfleisch auf 3 bis 30 mg CaO! Schwankungen in dieser Breite sind vielleicht bei Pflanzen unter extremen Düngungsverhältnissen möglich, bei gesunden, nicht einseitig ernährten Tieren wohl ausgeschlossen. Die ebenso stark differierenden Angaben für menschliches Blut sind durch Jansen berichtigt. Die Schwankungsbreite für 100 ccm Blut fand er recht klein, zwischen 10,9 und 12,5 mg CaO liegend. Seinen kritischen Bemerkungen stimme ich fast durchweg zu. Besonders scheinen mir die Kalkanalysen der Organe und Säfte bei der Rachitis einer Kritik stark ausgesetzt.

Ich kann von diesem kritischen Misstrauen auch die Angaben nicht prinzipiell ausnehmen, die von reinen Chemikern herrühren. Der analytische Chemiker ist gewöhnlich an dem speziellen Zweck solcher Untersuchungen gar nicht interessiert. Ob er in dem oft zu knappen Material 3 oder 6 mg CaO findet, ist ihm meist gleichgültig. Erst dann, wenn er mit genauer Kenntnis der möglichen Schwankungen und ihrer Ursachen näher vertraut ist, sich dafür interessiert und solche Analysen systematisch in Reihen ausführt — erst dann werden wir für unsere Zwecke bessere Auskünfte von ihm erwarten können.

In zwei Fällen von etwas stabilem lymphozytären Pleuraexsudat (ohne nachweisbare Tuberkulose der Lunge) gab ich 5 Wochen je 15,0 Kalziumlaktat. Der Ca-Gehalt stieg danach nicht; vorher 8,7 und 9,9 mg Ca, hinterher 8,8 und 8,9 mg.

Auch das Magnesium ist in den pathologischen Körperflüssigkeiten in etwas kleineren Mengen vorhanden (1,4 bis ausnahmsweise 2,6 mg) als im Blutserum (2,5—2,8 mg). Siehe Tab. I u. II. 100 Mg = 166 MgO.

Kalium. Meine Werte für Kalium sind 11—19,3 mg. Zum Vergleich im Blutserum finde ich nur die beiden Zahlen von C. Schmidt, zitiert nach Bunge (S. 253/54), der 31,7 und 31,3 mg im Blutserum angibt. Es ist übrigens darauf hinzuweisen, dass es sich bei diesen einzigen vollständigen Analysen menschlichen Blutes, die Bunge mit Recht als noch heute unübertroffen hinstellt, nicht um das Blut ganz gesunder Menschen handelt. Trotzdem wird man wohl diese Zahlen vorderhand als normale ansehen und danach behaupten können, dass der Kaliumgehalt der pathologischen Flüssigkeiten wesentlich geringer ist als der des Serums.

Phosphorsäure. Die von mir gefundenen Zahlen schwanken zwischen 11,0 und 18,8. Nur einmal wurden 27,7 mg gefunden, und zwar in demselben Fall von Aszites, der auch die höchsten Kalzium- und Magnesiumwerte aufwies. Einen Vergleich mit der Phosphorsäuremenge des Blutserums Gesunder wage ich umso weniger zu ziehen, als, wie schon oben bemerkt, die Phosphorsäure, wenigstens im Blutserum, nur zu einem kleinen Teil als anorganische Phosphorsäure vorgebildet ist. Für unsere Zwecke genügt der Hinweis, dass die HPO_4 ebenso wie das Kalium, Kalzium und Magnesium bloss einen kleinen Bruchteil der Mineralstoffe der Körperflüssigkeiten ausmacht.

Natrium. Neben dem Chlor bildet das Natrium die Hauptmenge der Mineralbestandteile des Serums. Chlor und Natrium gehen im allgemeinen einander parallel, wenn auch nicht absolut genau. Es sind, wie im Serum, stets mehr Natriumionen als Chlorionen vorhanden. — Nach der üblichen Ausdrucksweise sind im Serum vorhanden: Chlornatrium, Natriumbikarbonat und Natrium in nicht ionisierter Form, gebunden an Eiweiss. Auch in den pathologischen Körperflüssigkeiten reicht die Menge der Kohlensäure nicht aus, um den ganzen Ueberschuss an Natriumionen zu decken, auch in ihnen ist ein kleiner Teil des Natriums in nicht ionisierter Form enthalten.

Die Verteilung der Ionen und Aequivalente im Blutserum. Die moderne Betrachtungsweise der Salzlösung gibt nicht mehr wie früher an, welche und wie viele Salze (Kalziumphosphat, Magnesiumphosphat, Kochsalz, Natriumbikarbonat usw.), sondern wie viel Ionen (oder auch Aequivalente) vorhanden sind, und wie sich Anionen und Kationen gegenüberstehen. Diese Rechnungsweise ist u. a. in dem grossen Bäderbuch durchgeführt worden. Ich gebe das Beispiel einer solchen Rechnung für das Pleuraexsudat Nr. 155 und stelle dabei den Kationen Ca, Mg, K und Na die Anionen Cl, HPO_4 und HCO_3 gegenüber. Für die Phosphorsäure wäre es vielleicht, entsprechend der neutralen Reaktion des Serums und der Körperflüssigkeiten, richtiger gewesen, einen Teil als HPO_4'' und einen Teil als H_2PO_4' zu berechnen, doch wäre das für das Gesamtresultat und die hier vorliegende Betrachtungsweise unwesentlich, da die

Menge der Phosphorsäure-Ionen sehr gering ist. Für die Kohlensäure habe ich, um eine Durchrechnung überhaupt zu ermöglichen, eine Menge von 50 ccm CO_2 = 98,3 mg CO_2 = 137 mg HCO_3 für 100 Flüssigkeit angenommen, wie sie tatsächlich oft gefunden ist (es werden Werte von 30—70 ccm Kohlensäure angegeben).

Tabelle III.

In 1 Liter Pleuraexsudat[1])

mg		Ionengewicht	Milli-Ionen		
3750	Cl'	(35,5)	129,5	105,6	= 40,7 pCt.
133	HPO_4''	(96)		1,4	= 0,6 „
1370	HCO_3	(61)		22,5	= 8,7 „
58,5	Ca''	(40,0)	129,5	1,5	= 0,6 „
14,0	Mg''	(24,4)		0,6	= 0,2 „
193,0	K'	(39,1)		4,9	= 1,9 „
3161	2819 Na[2])	(23)		122,5	= 47,3 „
	342 Na[3])	—		(14,9)	= —
			259		100 pCt.

1) entspricht im wesentlichen einer Lösung von 6180 mg NaCl
„ 1420 „ $NaHCO_3$ im Liter.

2) Ionisiert.

3) Organisch gebunden.

In der hier wiedergegebenen Tabelle finden sich an Milli-Ionen im Liter je 129,5 Milli-Anionen und -Kationen, daneben noch 14,9 Natriumäquivalente in nichtionisierter Form. Kalk, Magnesia und Phosphorsäure machen von den Gesamt-Ionen (259) noch nicht 2 pCt. aus. Auch das Kalium verschwindet mit 1,9 pCt. fast ganz. Das Natrium beträgt 47,3 pCt., das Chlor 40,7 und die Kohlensäure (bei der obigen Annahme von 50 ccm in 100) 8,7 pCt. der Ionen. Für eine Flüssigkeit, in der ein Kation, das Natrium, und zwei Anionen, Chlor und HCO_3, tatsächlich 96—97 pCt. aller Ionen ausmachen, ist also die alte Ausdrucksweise nicht unberechtigt, nach der sie im wesentlichen aus einer Lösung von Kochsalz und Natriumbikarbonat besteht (zu rund 80 pCt. aus Kochsalz und rund 20 pCt. aus Bikarbonat). Das Pleuraexsudat enthält nach dieser Ausdrucksweise 6180 mg NaCl und 1420 $NaHCO_3$ im Liter (ausserdem noch weitere HCO_3 entsprechend den K-Ionen' und weitere Na-Mengen in nicht ionisierter Form).

In dieser Grössenordnung liegen auch die Verhältnisse im wesentlichen bei den anderen pathologischen Körperflüssigkeiten (vielleicht mit Ausnahme der Zerebrospinalflüssigkeit) und ähnlich auch im Serum. Ein Verschwinden der Achloride und speziell des $NaHCO_3$ aus dem Blutserum, wie es z. B. Falta für gewisse Zustände behauptet, ist unmöglich schon im Hinblick darauf, dass dann der Transport der Kohlensäure aus den Geweben zur Lunge unmöglich gemacht oder aufs äusserste

erschwert würde. (So führt im Koma die Verdrängung der Kohlensäure durch Oxybuttersäure, d. h. Ersatz des Natriumbikarbonats durch Natriumoxybutyrat zu den schwersten Störungen des Atmungshaushalts und zum Tode.)

Dass ein Teil des Na in nichtionisierter Form in obigem Pleuraexsudat vorhanden ist, lässt sich übrigens auch rechnerisch wahrscheinlich machen. Die 342 mg Na, die in obigem Pleuraexsudat als nichtionisiert angenommen wurden, würden, als Ionen vorhanden $\frac{342}{23} \cdot 61 = 906$ mg HCO_3 brauchen. Es wären dann in der Flüssigkeit vorhanden statt der angenommenen 1370 mg HCO_3 vielmehr 1370 + 906 mg = 2276 mg HCO_3 = 1633 mg CO_2 = 830 ccm CO_2, d. h. 83 ccm in 100 ccm Flüssigkeit. So hohe CO_2-Werte sind aber (abgesehen von eiterigen Exsudaten) in keiner Körperflüssigkeit festgestellt worden.

An der obigen Berechnung, die nur einen Ueberblick über die Verteilung der Anionen und Kationen geben soll, wird nicht viel geändert, wenn man statt der Ionen die Aequivalente einsetzt, weil eben die zweiwertigen Ionen, wie Kalzium, Magnesium und HPO_4 nur verschwindende Bruchteile der Masse ausmachen. Ausserdem tritt ja die Phosphorsäure in Wirklichkeit noch stärker zurück als in der obigen Rechnung, weil sie nur zum Teil als Anion präformiert ist.

Literaturverzeichnis.

H. Gerhartz, Chemie der Transsudate und Exsudate. Oppenheimer's Handb. der Biochem. 1909. Bd. 2. Abt. 2. S. 137ff. cfr. S. 148. — Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. 434ff. 601ff. — Monakow, Funktion der Niere. Deutsches Arch. für klin. Med. 1917. Bd. 123. S. 248/251. — Falta und Quittner, Chemismus verschiedener Oedemformen. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 38. — H. Jansen, Kalkstudien am Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1918. Bd. 125. S. 168. — Bunge, Physiologie des Menschen. 1901. Bd. 2. S. 253/54.

Anmerkung bei der Korrektur: Zondek hat in einer soeben erschienenen Arbeit (Diese Zeitschr., Bd. 87, S. 359) für Oedemflüssigkeiten Werte von 28—138 mg MgO in 100 ccm angegeben = 17—84 mg Mg. Sie sind 10 bis 40mal so hoch als die meinigen. Ich komme später darauf zurück.

II.

Aus der II. medizinischen Klinik der Charité zu Berlin.

Ein Fall von Endocarditis ulcerosa maligna mit im Venenpuls erkennbarer und durch die Autopsie bestätigter hochgradiger Stauung der rechten Kammer.

Von

Stabsarzt Prof. Dr. **Reinhard Ohm**,
Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 2 Abbildungen und 3 Kurven im Text.)

Anschliessend an einen von mir in der Deutschen med. Wochenschr., 1918, Nr. 42, veröffentlichten Fall von Mitralklappenfehler bei asthenischem Herzen mit im Venenpuls nachweisbarer Schwäche der rechten Kammer, sei in Nachfolgendem der Krankheitsfall einer Endocarditis ulcerosa maligna kurz beschrieben, bei dem die mit meinem photographischen Verfahren gewonnenen Venenpulskurven eine hochgradige Stauung der rechten Kammer erkennen liessen, die durch die Autopsie ihre Bestätigung fand.

Die Krankheitsgeschichte des 44 Jahre alten Patienten ist kurz folgende:

Keine Kinderkrankheiten; 1908 und 1913 Influenza; 1916/17 nervöses Magen- und Darmleiden. Kein Scharlach; kein Gelenkrheumatismus; keine Anginen; keine Lues. Sein jetziges Leiden datiert seit 1898. Er litt damals an Herzklopfen und Herzstichen bei körperlichen Anstrengungen, sowie an gelegentlich auftretender Atemnot. In den nächsten Jahren Verschlimmerung der Beschwerden, wozu sich Beklemmungsgefühl in der Herzgegend einstellte. Aerztlicherseits wurde ein schwerer Herzfehler konstatiert.

Juli 1918 erkrankte Patient an Grippe, von der er nach einigen Wochen völlig genas. Es trat alsdann eine Verschlimmerung seiner Herzbeschwerden ein. Der Kranke fühlte seine Gefässe klopfen, litt an starkem Herzklopfen, Beklemmungsgefühl in der Herzgegend und Atemnot, ferner an Frösteln und Hitze. Wegen seines elenden Zustandes suchte er am 18. 11. 1918 unsere Klinik auf. Die Untersuchung ergibt folgenden Befund: Mittelgrosser, schlecht genährter Mann von sehr blassem Aussehen. Auch objektiv besteht eine erhebliche sekundäre Anämie. Zahl der Erythrozyten: 2600000, Hämoglobingehalt: 45 pCt. (Sahli), Zahl der Leukozyten: 14000. Der Kranke hat septische Temperaturen; abendliche Steigerungen bis 40^{0}, mit morgendlichen Remissionen bis 36^{0}; grosse körperliche Schwäche.

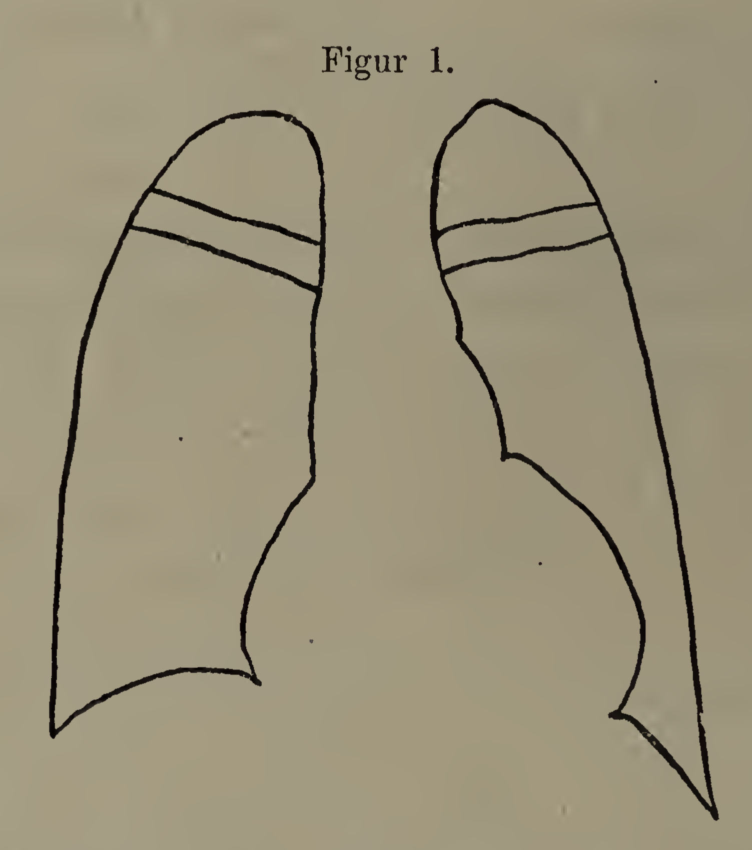
Bei der Inspektion der Kreislauforgane fällt das starke Pulsieren der peripheren Arterien auf, woran auch die Temporales teilnehmen. Deutlicher Kapillarpuls, sowie ein kräftiges Pulsieren der Jugularvenen. Der Jugularvenenpuls ist im Vergleich zum

Karotispuls negativ, d. h. man sieht die Jugularis zusammenfallen, während der Puls der Karotis getastet wird. Rein äusserlich betrachtet imponiert also der Venenpuls als normaler systolischer Venenkollaps. Der Radialpuls ist ausgesprochen celer et altus. Der Blutdruck beträgt 135 mm Hg im Maximum und 40 im Minimum nach Riva-Rocci.

Ictus cordis hebend im 6. Interkostalraum in der vorderen Axillarlinie. Die relative Dämpfung reicht nach links bis zur vorderen Axillarlinie, nach rechts bis 2 Querfinger breit über den rechten Sternalrand. Im Röntgenbild tritt ausser der starken Vergrösserung des Herzens nach beiden Seiten eine deutliche Mitral-Konfiguration hervor (vgl. das Röntgenbild).

Bei der Auskultation hört man ein lautes systolisches und diastolisches Geräusch über dem ganzen Herzen und zwar ist das systolische Geräusch mit fast gleicher Intensität über allen Ostien, das diastolische am lautesten über der Aorta, dem Sternum und links vom Sternum, etwa entsprechend dem Ansatz der 3. Rippe hörbar. Die Untersuchung des übrigen Körpers ergibt Albuminurie in Spuren und leichtes Knöchelödem, leicht geschwollene Leber und Milz.

Figur 1.



Halsorgane, Respirationsorgane, Nervensystem ohne krankhaften Befund. Im Urinsediment: Erythrozyten, Leukozyten und Blutkörperchenzylinder.

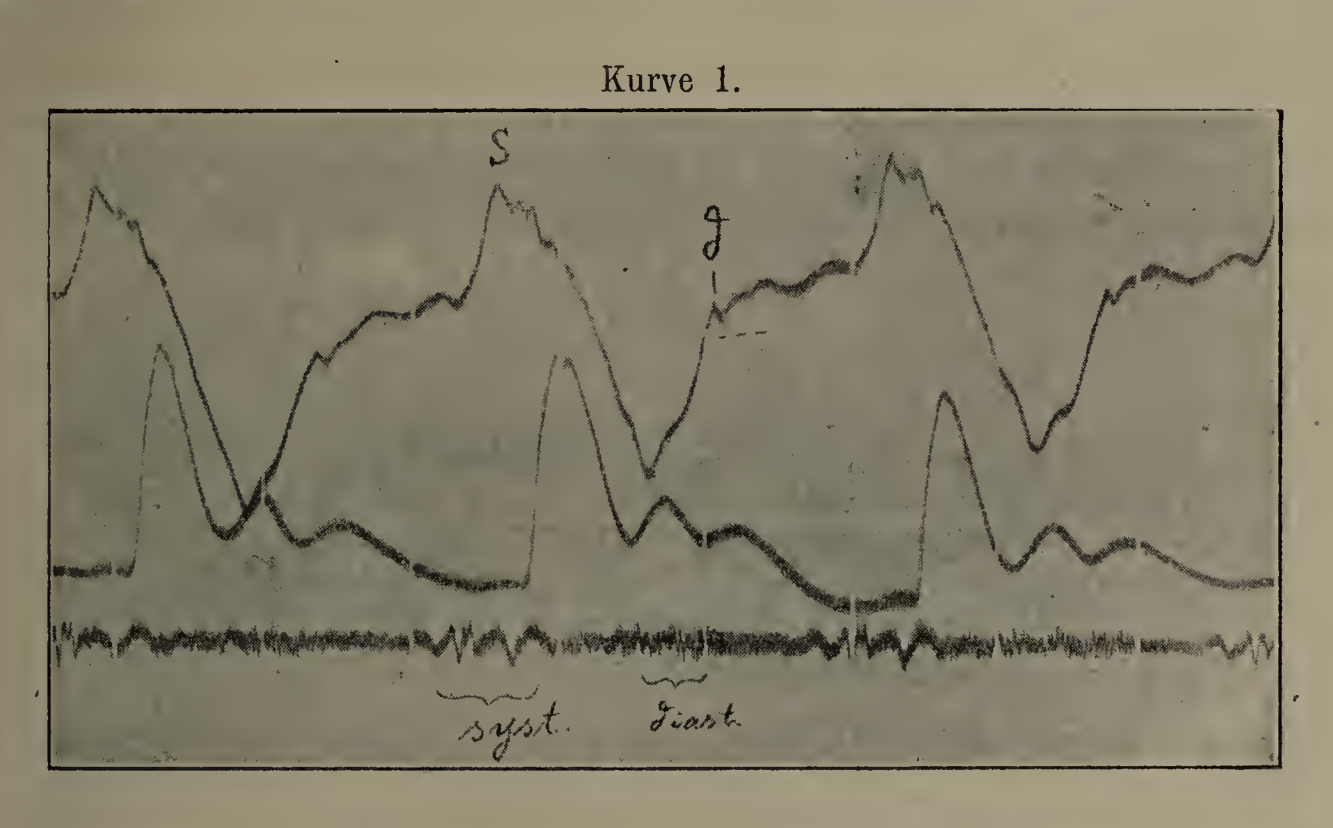
Blutkultur wiederholt negativ. Keine Malariaparasiten. Wassermann'sche Reaktion negativ.

Klinische Diagnose: Septische rekurrierende Endocarditis ulcerosa maligna. Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz.

Diese Diagnose konnte ich auf Grund mehrerer Venenpulsregistrierungen mit dem von mir ausgearbeiteten photographischen Verfahren dahin erweitern, dass eine besonders hochgradige Stauung in der rechten Kammer angenommen werden musste. Ich füge zwei Venenpulskurven I und II des Falles als Beispiele bei. Das, was in den beiden Venenpulskurven für die starke Stauung der rechten Kammer spricht, ist das völlige Fehlen des Abfalls in der Diastole, der an der mit punktierter Horizontallinie gekennzeichneten Stelle liegen müsste. Ich bringe zum Vergleich die normale Kurve III, die den normalen diastolischen Abfall (mit punktierter Linie markiert) aufweist. Unter Hinweis auf meine oben

zitierte Veröffentlichung, sowie auf meine früheren Arbeiten, sei auch hier kurz daran erinnert, dass der diastolische Abfall in der im respiratorischen Stillstand gezeichneten Venenpulskurve den Nachfluss von Blut aus der Jugularis zum Herzen bedeutet, der mit dem diastolischen Blutabfluss von der rechten Vorkammer zur Kammer zustande kommt. Ist das

Kurve 1.



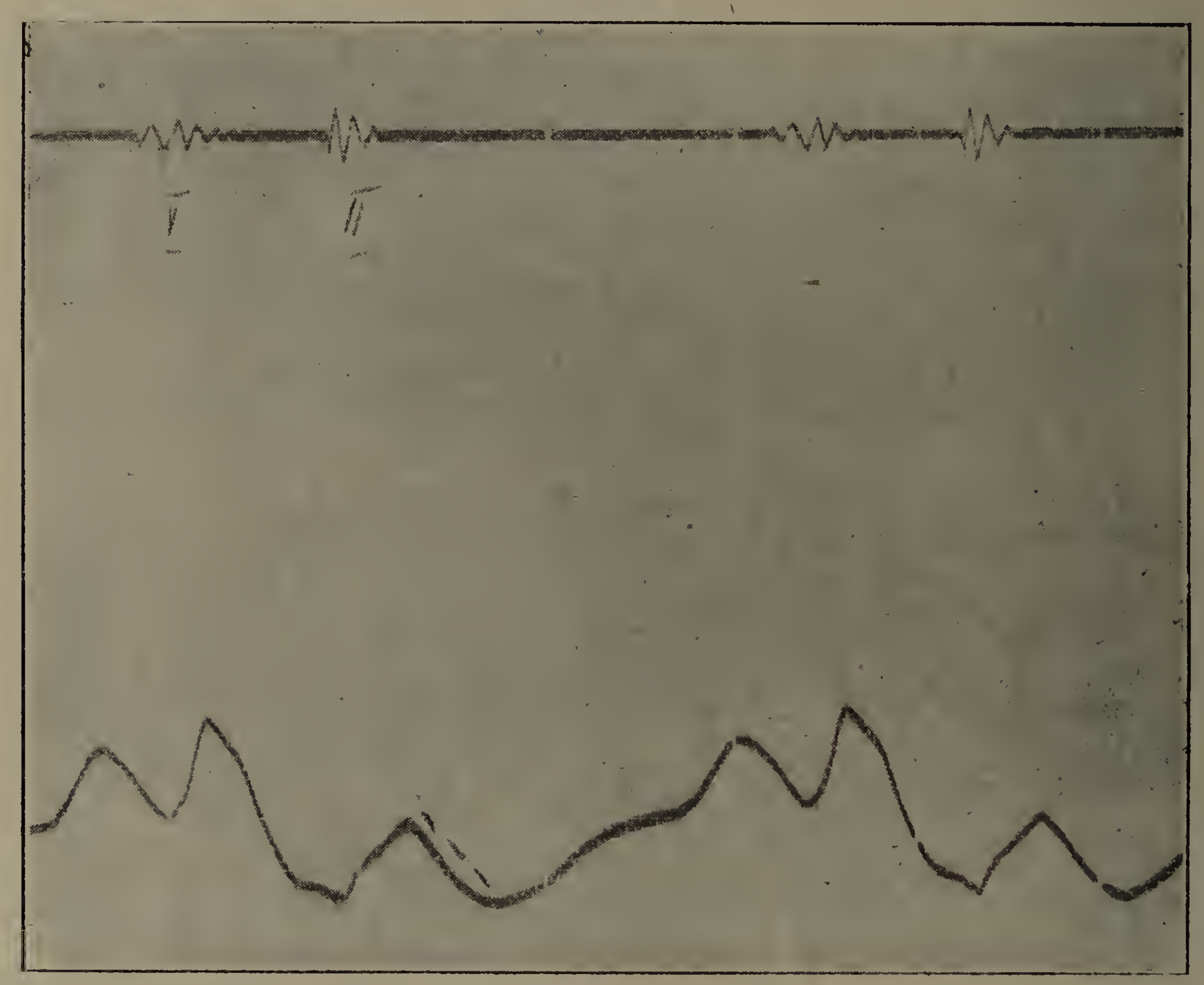
Kurve 2.

diastolische Gefälle von der Vorkammer zur Kammer infolge Stauung in dieser erschwert oder gehemmt, so muss sich diese Erschwerung oder Hemmung auch an der Jugularis bemerkbar machen, d. h. der diastolische Abfall in der Kurve ist verkürzt, verflacht oder fehlend. Fehlt er, wie in unserem Falle, gänzlich, so beweist das eine besonders hochgradige Kammerstauung.

Der Patient verstarb, nachdem auf intravenöse bzw. intrarektale Elektrokollargolinjektionen hin eine anfängliche Besserung (Sinken der Temperatur und Abnehmen der Fröste) eingetreten war, in der Klinik am 8. 12. 1918.

Sektionsbericht. Septischer Herzklappenfehler; Hydrocephalus internus und Ependymitis granularis. Rekurrierende Endocarditis septica aortica. Ausbreitung und Verkalkung der rechten Aortenklappe durch einen kleinen Septumdefekt im Conus pulmonalis (schwere Aorteninsuffizienz). Frische septische Endocarditis pulmonalis mit ausgedehnter Zerfetzung der Pulmonalklappen (Pulmonalinsuffizienz). Uebergreifen der Entzündung auf den untersten Teil der Pulmonalis. Starke Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel, besonders des rechten. Schwere Myodegeneratio cordis mit umschriebenen Verfettungen und Nekrosen. Erbsen-


Kurve 3.

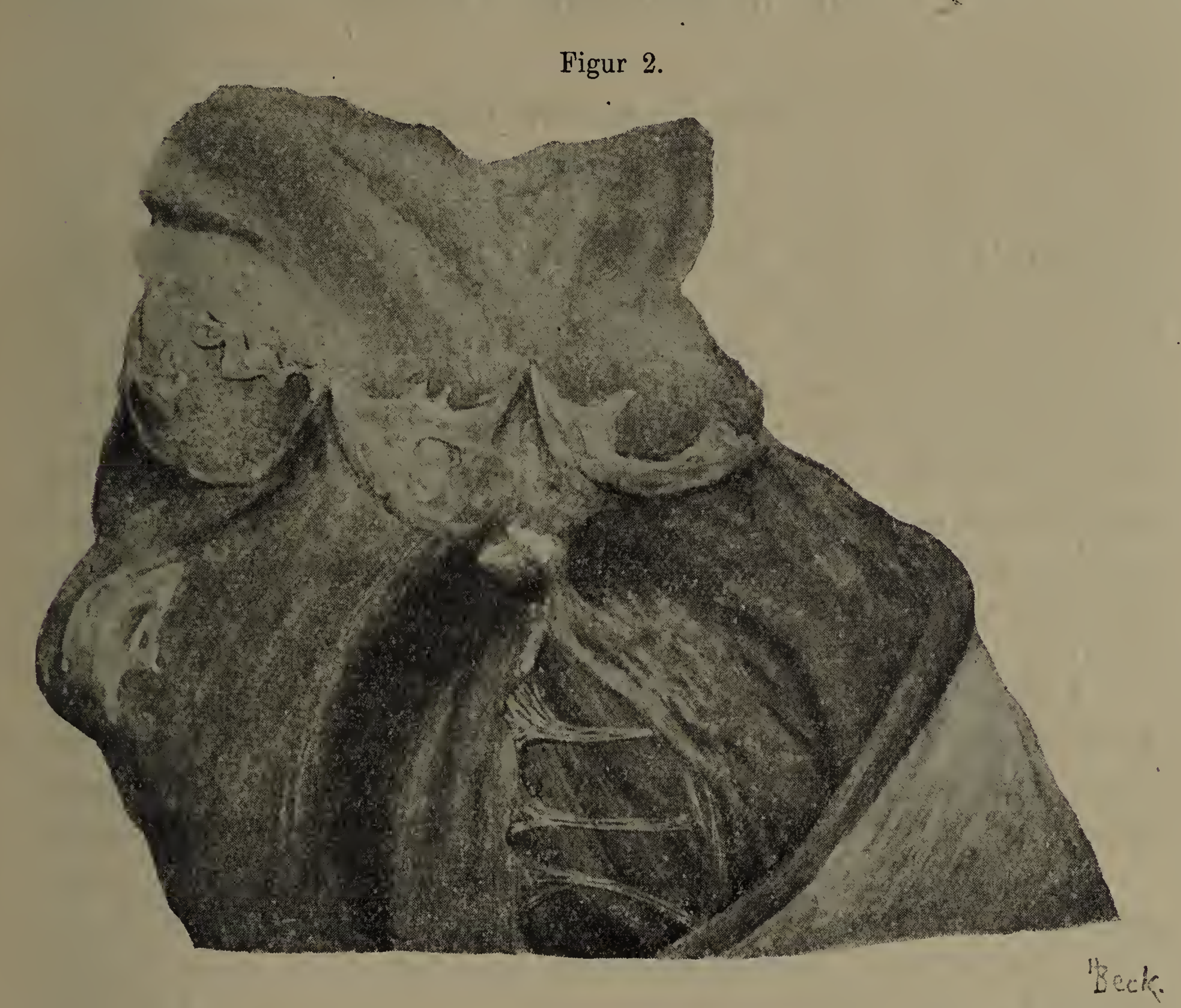


grosser Embolus in einem Hauptast der rechten Lunge. Eitrige Arteriitis pulmonalis an der Teilungsstelle des Hauptastes in die grösseren Zweige. Walnusgrosser septischer Infarkt im rechten Oberlappen; Hyperämie, Blutung, Oedem und Randemphysem in beiden Lungen; schleimig-eitrige Tracheo-Bronchitis; kleine Hämorrhagien in den Pleuren. Kleine Hämorrhagien in der Darmschleimhaut. Fleckige Pigmentierung des Dickdarms. Vereinzelte kleine Magenerosionen. Septische-anämische Infarkte von grosser Ausdehnung in der stark vergrösserten und geschwollenen Milz. Masse: 18 : 13 : 6. Schwellung der Leber; hämorrhagische Nephritis mit enormer Schwellung der Nieren beiderseits. Schnupftabaksprostata. Thromben in den prostatischen Venen. Struma colloides sämtlicher Lappen. Allgemeiner Höhlenhydrops, Anasarka; Hauthämorrhagien am Arm.

Die auf Grund der Venenpulskurve angenommene starke Stauung der rechten Kammer ist somit durch die Obduktion erwiesen. Die Abbildung (Fig. 2) zeigt die hochgradigen Veränderungen an den Pulmonalklappen.

Die Tasche links existiert nur noch in Form von zwei freihängenden Fetzen. Die mittlere Tasche enthält ein Loch und ist an den Rändern ausgefranst, die Tasche rechts ist gleichfalls stark defekt! Unterhalb der Taschenansatzstelle, an der Grenze zwischen der mittleren Tasche und der Tasche rechts, ist der im Bericht erwähnte stark verkalkte Vorsprung sichtbar, der wie eine Stenose das Ostium pulmonale verlegt und zu der Hypertrophie der rechten Kammer geführt hat. Was indessen die diastolische Kammerstauung so besonders stark machen muss, ist die gleichzeitig bestehende hochgradige Insuffizienz der Pulmonalis.

Figur 2.



Die Veröffentlichung des Falles erschien mir besonders deshalb wichtig, weil hier ein einwandfreier Beweis für die Richtigkeit der von mir vertretenen Venenpulsdiagnostik durch den Obduktionsbefund vorliegt.

III.

Aus der I. medizinischen Klinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His).

Ueber den Einfluss adsorbierbarer (besonders kolloidaler) Stoffe auf den Ausfall der Harnsäure und ihrer Salze aus übersättigter Lösung.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Rudolf Kohler.**

(Mit 3 Kurven im Text.)

Marc[1]) hat gezeigt, dass der Ausfall aus übersättigten Kristalloidlösungen durch anwesende Kolloide verzögert bzw. völlig verhindert werden kann trotz Anwesenheit zahlreicher Kristallkeime. Er studierte die Ausfallsbedingungen an Lösungen von Kaliumsulfat, Harnsäure usw., denen verschiedene Farbstoffe zugefügt wurden. Wirksam waren nur solche Farbstoffe, welche die Kristalle anfärbten. Lichtwitz[2]) hat darauf hingewiesen, dass die Farbstoffe, die sich als wirksam erwiesen, nicht notwendig kolloidale zu sein brauchen. Zum Beispiel zeigt das Bismarckbraun eine gute Dialysierbarkeit. Nicht die kolloide Natur, sondern die Adsorbierbarkeit, die Oberflächenaktivität ist das wesentliche Moment.

Lichtwitz[3]) hat die Beobachtung gemacht, dass in einer Lösung, welche die Kationen und Anionen des Harns enthält — also in einem künstlichen Harn — sehr bald ein Niederschlag entsteht. Diese Niederschlagsbildung kann durch Zusatz von Gelatine verzögert bzw. verhindert werden.

Ich habe deshalb an übersättigten Urat- und Harnsäurelösungen, wie ich sie in früheren Arbeiten[4]) verwandte, den Einfluss von Kolloiden bzw. adsorbierbaren Stoffen, besonders von Farbstoffen, einer Prüfung unterzogen. Die Farbstoffe wurden mir in besonders reiner Form von der Firma Kahlbaum zur Verfügung gestellt[5]).

---

1) Marc, Ueber Kristallisation aus wässrigen Lösungen. Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. 61, 67, 68, 73, 75, 79.

2) Lichtwitz, Ueber die Harn- und Gallensteine. S. 19. Berlin 1914, Springer.

3) Lichtwitz, l. c. S. 33; ferner Ueber die Bedeutung der Kolloide für die Konkrementbildung und Verkalkung. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 704.

4) Kohler, Untersuchungen über die „übersättigten" Lösungen der Harnsäure und ihrer Salze. Diese Zeitschr. Bd. 78. S. 205ff. — Die Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure im Harn. Mitt. des XXXI. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1914. S. 595ff. — Die Ausfallsbedingungen der Urate in tierischen Flüssigkeiten. Diese Zeitschr. Bd. 87. S. 190ff. — Die Ausfallsbedingungen der freien Harnsäure in tierischen Flüssigkeiten. Diese Zeitschr. Bd. 87. S. 339ff.

5) l. c. S. 15.

Zur Orientierung darüber, ob Farbstoffe den Ausfall des Urats aus übersättigter Lösung verzögern und welche Farbstoffe eine Wirkung ausüben, wird folgender Vorversuch gemacht:

Versuch 1. Eine für die Temperatur von 18 ⁰ etwa 14 fach übersättigte Uratlösung wird hergestellt durch Auflösen von Harnsäure in 100 g Wasser von 50 ⁰, dem 6 ccm nNaOH zugefügt wurden. Das Filtrat wird auf vier Bechergläschen verteilt. Eines a) bleibt ohne Zusatz, zu den anderen werden je 10 Tropfen einer etwa 2 proz. Farbstofflösung zugefügt und zwar: b) Methylenblau, c) Bismarckbraun, d) Ponceaurot.

Nach zwei Tagen zeigt sich folgender Unterschied: in a) reichlicher Ausfall kristallinischen Salzes, in b) und c) kein Ausfall, in d) reichlicher Ausfall mikroskopisch wie bei a).

Unter diesen Versuchsbedingungen war also Ponceaurot unwirksam, Methylenblau und Bismarckbraun hatten den Ausfall des Salzes verhindert.

Versuch 2. Bei einem gleichen Versuch, bei dem jedoch die Lösungen in Schüttelthermostaten bei 37 ⁰ rotiert wurden, war nach 24 Stunden in allen Kölbchen ein Ausfall zu konstatieren, obwohl die Uratlösung für diese Temperatur nur etwa 7 fach übersättigt war, was wohl nur aus der Wirkung des Schüttelns erklärt werden kann.

Versuch 3. Es wurde deshalb der Versuch mit einer geringeren, nämlich nur 4 fachen Uebersättigung wiederholt, um die Ausfallsbedingungen weniger günstig zu gestalten. Das Ergebnis war nun ein ähnliches wie im obigen ersten Versuch:

Nach zwei Tagen ohne Zusatz Ausfall, bei Methylenblau und Bismarckbraun klare Lösungen, bei Ponceaurot Ausfall, aber geringer als im Kölbchen ohne Farbstoff.

Ein weiterer Versuch sollte lehren, wie ausgedehnt die Wirksamkeit grösserer Farbstoffmengen sind, wobei noch das Chinolingelb in den Beobachtungskreis gezogen wurde.

Versuch 4.

Uratlösung, Uebersättigungsgrad = 5 (7 g Harnsäure pro Liter). Farbstoffe in 2 proz. Lösung.

Zusatz	Nach 2 Tagen
Ohne Farbstoff	Mässiger Ausfall.
+ 10 ccm Bismarckbraun . .	Kein Ausfall.
+ 10 „ Ponceaurot	Wenig Ausfall.
+ 10 „ Chinolingelb . . .	Reichlicher Ausfall.

Man sieht wieder dieselbe Stufenleiter der Wirksamkeit: Bismarckbraun, Ponceau, während Chinolingelb der schützenden Wirkung entbehrt. Auch die verhältnismässig grosse Menge Farbstoff kann aber den Ausfall nicht hindern.

Somit schien es sicher, dass eine Wirkung besteht, und zwar bei den verschiedenen Farbstoffen in sehr verschiedenem Grade.

Es konnte nun leicht festgestellt werden, dass der Wirkungsgrad gleichen Schritt hält mit der Adsorbierbarkeit. Wurden die Farbkölbchen nach Ausfall des Niederschlags filtriert, so zeigte der auf dem Filter zurückgebliebene Niederschlag eine sehr verschieden starke Tinktion. Am stärksten gefärbt war der Methylenblau-Niederschlag, dann folgte Bismarckbraun, Ponceaurot, während Chinolingelb fast garnicht anfärbte. Dem-

entsprechend war der Farbstoff aus der Lösung am meisten geschwunden beim Methylenblau, am wenigsten beim Chinolingelb.

Es wären nun Untersuchungen quantitativer Art notwendig einerseits über die unterschiedliche Wirkung der verschiedenen Farbstoffe, andererseits über die Wirksamkeit verschiedener Mengen desselben Farbstoffs, und ihre Beziehungen zum Uebersättigungsgrad der Uratlösung. Nach erster Richtung hin gingen folgende Versuche:

Versuch 5.

7fach übersättigte Uratlösung. Rotation im Schüttelthermostaten bei 37°. Zusatz von viel Farbstoff in gleicher Menge.

Zusatz	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter			
	sofort	nach 1 Stunde	nach 1 Tag	nach 3 Tagen
Ohne Farbstoff	10,7	5,7	2,2	1,5
+ Methylenblau	10,6	10,3	2,0	1,5
+ Bismarckbraun	11,0	8,7	2,1	1,5
+ Ponceaurot	11,1	7,5	1,7	1,6

Der Versuch gibt folgendes Kurvenbild:

Die Bestimmung des Uratgehaltes der Lösung wurde mittels der Permanganattitrationsmethode vorgenommen. Während der Titration werden die Farbstoffe allmählich etwa im gleichen Schritt mit der zunehmenden Bindung des Permanganats an die Harnsäure entfärbt, so dass die Endreaktion gut erkennbar ist. Natürlich entsteht ein Fehler dadurch, dass etwas Permanganat zur Entfärbung verbraucht wird, doch ist er nach Kontrollversuchen bei den hier angewandten Farbstoffkonzentrationen gering und zu vernachlässigen.

Der Versuch zeigt, dass durch den Farbstoffzusatz der Ausfall eine Zeit lang verhütet wird, am längsten beim Methylenblau, dann der Reihe nach beim Bismarckbraun und beim Ponceaurot. Für das endgültige Resultat hat aber der Farbzusatz keine Bedeutung; schon nach 24 Stunden ist der Uratgehalt in allen Kölbchen der gleiche, und nach 3 Tagen ist annähernd der Gleichgewichtszustand erreicht.

Die nebenstehende Kurvenzeichnung gibt ein Bild von der Ausfallsverzögerung durch die drei Farbstoffe (Kurve 1).

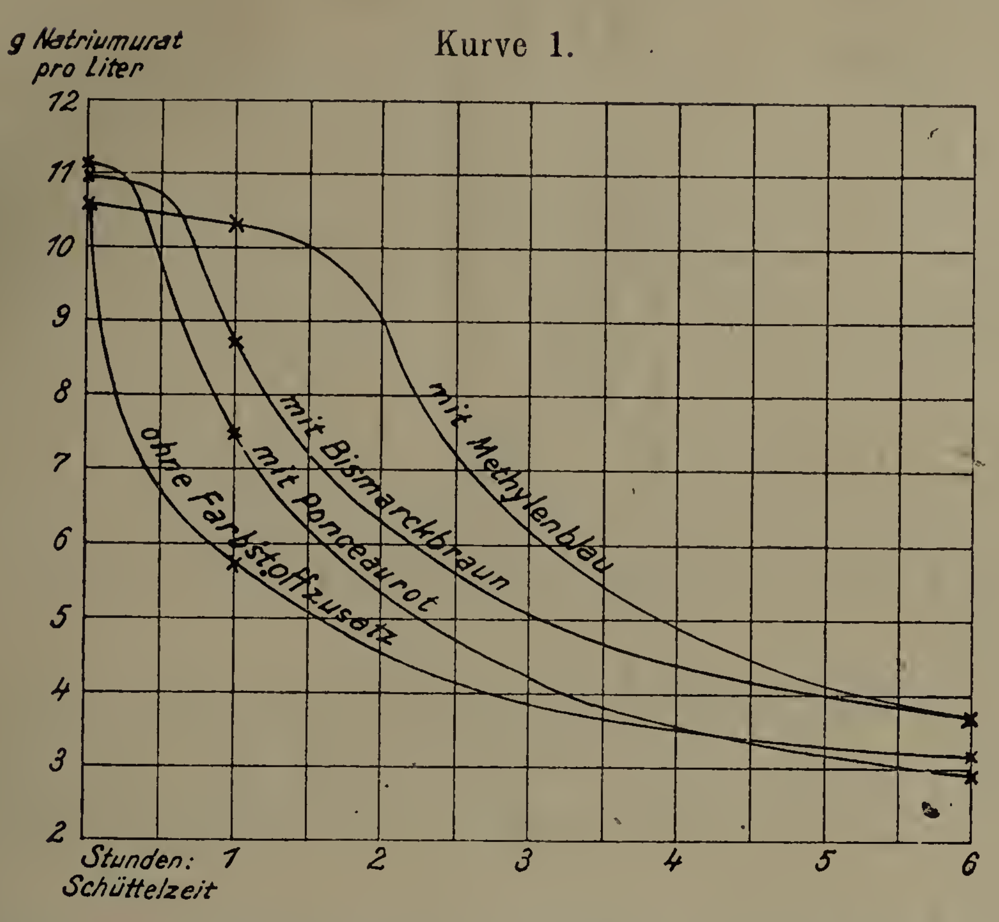
Durch zugesetzten Bodenkörper wird der Ausfall beschleunigt.

Versuch 6.

5fach übersättigte Uratlösung. Zu jedem Kölbchen wird $1/2$ g kristallinisches Natriumurat zugefügt, sonst wie Versuch 4.

Zusatz	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter			
	sofort	nach 1 Tag	nach 3 Tagen	nach 6 Tagen
Ohne Farbstoff	7,1	2,4	1,7	1,6
+ Methylenblau	7,4	2,4	1,7	1,6
+ Bismarckbraun	7,4	2,4	1,8	1,6
+ Ponceaurot	7,4	2,4	1,8	1,6

Kurve 1.



Darstellung der Verzögerung des Uratausfalls aus übersättigter Lösung durch verschiedene Farbstoffe bei 37°.

Da unter den bisher untersuchten Farbstoffen das Methylenblau am meisten hemmend wirkte, wurde es weiterhin zur Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Mengen desselben Farbstoffs benutzt.

Versuch 7, 8 und 9.

Zu je 200 ccm einer 7 fachen Uratlösung werden von einer 1 proz. Methylenblaulösung steigende Mengen zugefügt.

Versuch 7.

Zusatz	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter					
	sofort	nach 1¾ Std.	nach 2½ Std.	nach 5 Std.	nach 24 Std.	nach 3 Tagen
Ohne Farbstoff	10,6	10,4	10,4	8,0	2,0	1,5
+ 5 Tropfen Methylenblau 1 pCt.	—	10,5	10,5	8,1	2,1	2,1
+10 „ „ 1 „	—	10,5	10,6	10,6	2,3	1,9
+20 „ „ 1 „	—	10,4	10,4	10,5	3,2	2,1
auf 200 ccm Lösung						

Versuch 8 und 9 ebenso aber mit mehr Farbstoff.

Versuch 8.

Zusatz	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter					
	sofort	nach 1¾ Std.	nach 2½ Std.	nach 7½ Std.	nach 24 Std.	nach 3 Tagen
Ohne Farbstoff	10,5	10,4	—	2,3	2,2	1,6
+ 1 ccm Methylenblau	10,9	10,9	—	10,9	2,7	1,8
+ 2 „ „	11,0	11,0	—	11,1	3,1	1,8
+ 5 „ „	12,2	12,2	—	12,2	12,2	1,8
auf 200 ccm Lösung						

Versuch 9.

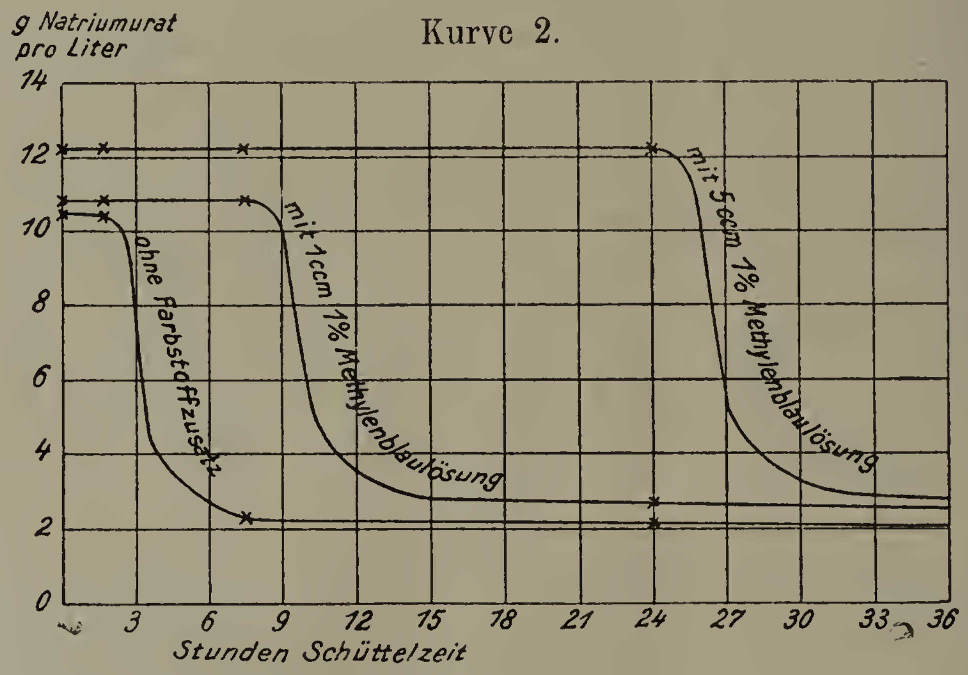
Zusatz	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter					
	sofort	nach $1^3/_4$ Std	nach $2^1/_2$ Std.	nach $7^1/_2$ Std.	nach 24 Std.	nach 3 Tagen
Ohne Farbstoff	11,2	—	7,8	—	1,7	1,6
+ 5 ccm Methylenblau	12,3	—	11,3	—	1,9	1,6
+ 10 „ „	12,9	—	12,9	—	2,3	1,6
+ 20 „ „	13,5	—	13,5	—	2,6	1,6
auf 200 ccm Lösung						

Derselbe Versuch mit sauren Farbstoffen, Säurefuchsin und Eosin ergibt folgendes:

Versuch 10.

Zusatz	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter			
	sofort	nach 2 Stunden	nach 7 Stunden	Bemerkungen
Ohne Farbstoff	11,0	8,9	2,4	
+ 1 ccm Eosin 1 pCt.	10,9	7,6	2,8	
+ 5 „ „ 1 „	11,0	10,7	3,2	
+ 20 „ „ 1 „	11,1	11,1	10,8	
auf 200 ccm Lösung				
+ 1 ccm Fuchsin 1 pCt.	Klar	Mässiger Ausfall	Reichlicher Ausfall	Titration unmögl. weg. mangelnder Entfärbung.
+ 5 „ „ 1 „	do.	do.	do.	
+ 20 „ „ 1 „	do.	Klar	Klar	
auf 200 ccm Lösung				

Versuch 8 möge der Anschaulichkeit halber hier kurvenmässig dargestellt werden (Kurve 2).



Darstellung der Verzögerung des Uratausfalls aus übersättigter Lösung durch verschiedene Mengen desselben Farbstoffs bei 37°.

Der Grad der Verzögerung des Ausfalls ist also abhängig von der Farbstoffmenge. Auch hier sieht man, wie die Wirkung nur darin besteht, dass der Beginn des Ausfalls verzögert wird. Hat sich erst etwas Sediment gebildet, so tritt der Ausgleich ziemlich gleichmässig

ein. Es ist aber zu bedenken, dass ein Teil des Farbstoffs in adsorbiertem Zustand in den Niederschlag übergeht, so dass in steigendem Masse die schützende Wirkung verloren geht.

Aus den letzten Reihen ersieht man, dass bei dem gewählten Uebersättigungsgrad (7fach) nicht einmal verhältnismässig so grosse Farbstoffmengen imstande sind, den Ausfall zu verhindern.

Bei geringerer Uebersättigung wirkt die gleiche Farbstoffmenge stärker.

Versuch 11.

Uratlösung 5fach übersättigt.

Zusatz	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter		
	nach 29 Stunden	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen
Ohne Farbstoff	Reichlicher Ausfall	4,2	3,7
+ 1 ccm Methylenblau .	Wenig Ausfall	4,1	2,4
+ 5 „ „	Fast kein Ausfall	8,0	7,1
+ 10 „ „	do.	—	—
+ 20 „ „	Gar kein Ausfall	8,9	5,3
auf 200 ccm Lösung			

Der Vollständigkeit halber wurden noch Versuche mit kochsalzhaltigen — Na-ionenreichen — Uratlösungen unternommen. Es wurden die Farbstoffe Methylenblau, Fuchsin in verschieden grossen Zusätzen untersucht. Gleichzeitig wurde die Wirkung von Gelatine in 1proz. Lösung erprobt.

Versuch 12.

950 ccm einer bei 70° gesättigten Natriumuratlösung + 50 ccm 20proz. NaCl-Lösung. Farblösungen 1 pCt. Gelatinelösung 1 pCt.

Zusatz	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter			Bemerkungen
	sofort	nach 24 Stunden	nach 2 Tagen	
Ohne Farbstoff	3,2	0,6	—	
+ 1 ccm Methylenblau	3,6	0,6	—	
+ 5 „ „	—	1,5	—	
+ 20 „ „	—	Klar	Spur Ausfall	
auf 200 ccm Lösung				
+ 1 ccm Fuchsin . . .	—	Reichlicher Ausfall	—	Titration unmöglich.
+ 5 „ „ . . .	—	Klar	—	
+ 20 „ „ . . .	—	do.	Klar	
auf 200 ccm Lösung				
+ 10 ccm Gelatinelösung auf 200 ccm Lösung	—	Klar	Spur Ausfall	

Auch hier zeigt sich deutlich eine stufenweise Einwirkung. Die Gelatine verzögert ähnlich wie die Farbstoffe.

Die Prüfung andrer Kolloide wurde angeschlossen, zunächst von Gummiarabicum und Eieralbumin. Von beiden wurde eine 10proz. Lösung verwandt. Uratlösung 5fach (7 g Harnsäure pro Liter), 5 Kölbchen wurden rotiert, 4 mit Zusätzen versehen.

Versuch 13.

Kölbchen	Zusatz	Nach 2 Tagen
I	Ohne Farbstoff	Reichlich Ausfall, etwa wie IV und V.
II	+ 5 ccm Albuminlösung	Gar kein Ausfall.
III	+ 20 „ „	do.
IV	+ 5 „ Gummilösung	Reichlich Ausfall, etwa wie bei I.
V	+ 20 „ „	do.

Von I, II und IV wurden je 20 cm in Bechergläschen abfiltriert und je 25 cm 10 proz. NaCl-Lösung zugefügt, um die Löslichkeit des Na-Urats stark herabzusetzen und einen Ausfall hervorzurufen.

Bei I und IV trat nach etwa einer Minute eine Trübung auf, die rasch zunahm.

Bei II (Eiweiss) trat eine Trübung erst nach 10 Minuten auf, obwohl diese Lösung wegen des vorher ausgebliebenen Ausfalls 2—3 mal soviel Urat enthielt.

Es ist also die ausfallsschützende Wirkung des Eiweisskolloids klar ersichtlich, während Gummi scheinbar unwirksam ist.

Dieselbe Wirkung hat Gelatine.

Versuch 14.
Uratlösung 4 fach. Gelatinelösung 10 pCt.

Zusatz	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter	
	sofort	nach 24 Stunden
Ohne Zusatz	8,7	7,8 Ausfall.
+ 20 ccm Gelatinelösung	8,5	8,5 klar.

Es musste nun geprüft werden, ob die Farbstoffe nicht etwa die wahre Löslichkeit des Urats veränderten, denn dann konnte der langsamere Ausfall auch auf eine Herabsetzung des Uebersättigungsgrades zurückgeführt werden. Es wurde also die Löslichkeit des Natrium-, Kalium- und Ammoniumurats bei Gegenwart von Methylenblau bestimmt mit Kontrollen ohne Farbstoff.

Von 6 Rotationskölbchen mit Leitfähigkeitswasser wurden immer je 2 mit einem der 2 Salze als Bodenkörper beschickt. Zu einem der beiden gleichen wurden immer 20 Tropfen einer 2 proz. Methylenblaulösung zugefügt. Alle Kölbchen kamen in den Schüttelthermostaten, der auf 37° eingestellt war. Nach $1^1/_2$ Stunden wurde die Gehaltsbestimmung gemacht.

Versuch 15.

Salz	Löslichkeit in Gramm pro Liter	
	ohne Farbstoff	+ 20 Tropfen Methylenblau
Natriumurat	1,7	1,68
Kaliumurat	3,3	3,1
Ammoniumurat	0,7	0,75

Der Versuch zeigt also, dass die Löslichkeit durch den Farbstoff in keiner Weise beeinflusst wird.

Ferner war eine Prüfung nötig darüber, ob der Harnsäureausfall aus sauren Uratphosphatlösungen durch Kolloide beeinflusst wird. Ich nahm Gelatine, da nach Lichtwitz[1]) die Kolloide des Harns vom Typ der Gelatine sind (reversibel, durch Wärme aufteilbar).

Die Lösungen wurden in derselben Art zusammengestellt wie in den früher beschriebenen Versuchen[2]).

Versuch 16.

130 ccm 2 nH_3PO_4 + ccm nNaOH	Kolloid	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter	
		sofort	nach 1 Tag
85	Mit Gelatine	0,83	0,69
—	Ohne Gelatine	0,83	0,48
80	Mit Gelatine	0,87	0,45
—	Ohne Gelatine	0,87	0,37

Versuch 17.

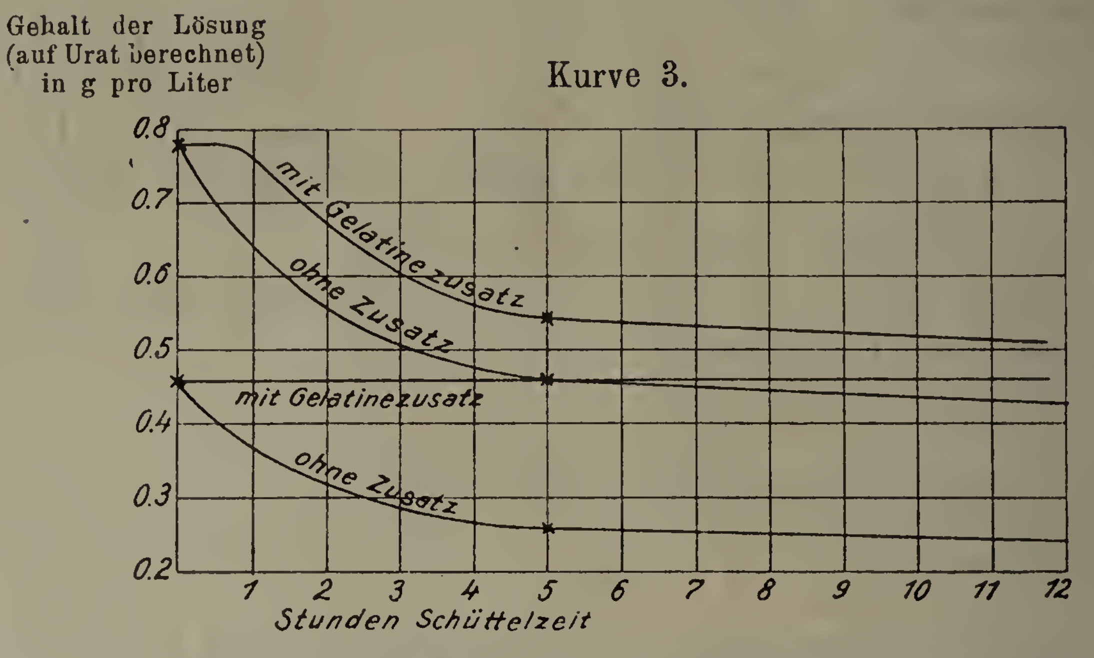
Uratlösung bei 37° gesättigt.
Phosphatlösung aus 130 ccm 2 nH_3PO_4 und 80 ccm nNaOH

NaCl-Gelatinelösung:	Wasser	1000	g
	NaCl	40	„
	Gelatine	40	„
Mischung a (mit Gelatine)	Phosphatlösung	50	ccm
	NaCl-Gelatinelösung	50	„
	Uratlösung	50	„
	Wasser	50	„
Mischung a_1 Kontrolle (ohne Gelatine)	Phosphatlösung	50	„
	NaCl-Lösung (40:1000)	50	„
	Urat	50	„
	Wasser	50	„
Mischung b (mit Gelatine)	Phosphatlösung	50	„
	NaCl-Gelatinelösung	50	„
	Uratlösung	100	„
Mischung b_1 Kontrolle (ohne Gelatine)	Phosphatlösung	50	„
	NaCl-Lösung (40:1000)	50	„
	Uratlösung	100	„

Mischung	Gelatine	Gehalt der Lösung pro Liter (auf Natriumurat berechnet)		
		sofort	nach 5 Stunden	nach 1 Tag
a	mit	0,46	0,46	0,44
a_1	ohne	0,46	0,26	0,21
b	mit	0,78	0,54	0,45
b_1	ohne	0,78	0,46	0,37

1) l. c.
2) l. c.

Der Versuch wird durch folgende Kurvenzeichnung veranschaulicht.



Darstellung der Ausfallsverzögerung freier Harnsäure aus angesäuerter Uratlösung durch Gelatine.

Eine Wirkung ist also auch hier vorhanden, aber in Anbetracht der hohen Kolloidmenge, im letzten Versuch 4 pCt. (!), ist sie keine bedeutende.

Urinkolloid, das ich durch Dialyse aus Harn gewann, gab in zahlreichen Fällen kein eindeutiges Resultat. So viel ist aber sicher, dass die Wirkung, sofern sie überhaupt vorhanden ist, keine erhebliche sein kann.

Zusammenfassend kann man sagen, dass ein Einfluss einiger Kolloide auf den Ausfall des Urats aus übersättigter Lösung, sowie auf den Ausfall der Harnsäure aus saurer Uratphosphatlösung zwar deutlich vorhanden ist, jedoch in Anbetracht der relativ grossen Kolloidmengen nicht in dem Masse, wie er nach den Marc'schen Untersuchungen zu erwarten gewesen wäre. Die Wirkung besteht in einer Verzögerung des Ausfallbeginns. Gänzlich verhindert wird eine Sedimentbildung bei genügend langer Schüttelzeit selbst durch grosse Kolloidmengen nicht. Schliesslich kommt es zu vollständigem Ausgleich. Farbstoffe üben wie bei Marc eine umso grössere Wirkung aus, je besser sie adsorbiert werden und je grösser die Farbkonzentration in der Lösung ist. Sonst hängt die Ausfallsgeschwindigkeit vom Grade der Uebersättigung ab. Zugesetzter Bodenkörper beschleunigt den Ausfall. Schütteln der Lösungen wirkt der Verzögerung entgegen. Ein Einfluss auf die echte Löslichkeit ist nicht zu konstatieren.

Die verhältnismässig geringe ausfallsverzögernde Wirkung der Kolloide bei der „Harnsäure" erklärt sich wohl dadurch, dass sie selbst in Lösung eine so ausgesprochene Neigung der Uebersättigung besitzt, dass der Kolloideinfluss nicht mehr ins Gewicht fällt.

Ich kann also den Kolloiden bezüglich der Löslichhaltung der Kristalloide im Harn und anderen tierischen Flüssigkeiten nicht die hohe Bedeutung zuerkennen, die ihnen Lichtwitz einräumt. Wenn er sagt,

„im Wasser ist ein höherer Grad dieses Zustandes (nämlich der Uebersättigung) nur beständig beim Fehlen des gelösten Stoffes in fester Form, dessen Anwesenheit in kleinster Menge (Impfung) rasch zum Niederschlag und zur Einstellung auf den Sättigungspunkt führt", so trifft dieser Satz nicht zu auf die übersättigten rein wässrigen Lösungen der Urate und Uratharnsäuregemische, von denen ich gezeigt habe, dass sie auch nach der Impfung dem Gleichgewichtszustand nur äusserst langsam zustreben. Diese Eigentümlichkeit ist aber nicht, wie Lichtwitz annimmt, auf den Kolloidgehalt der Körperflüssigkeiten zurückzuführen, sondern sie ist in den gelösten Stoffen selbst begründet. Ich kann daher auch den weiteren Schlussfolgerungen, die Lichtwitz bezüglich des Wesens der Konkrementbildung gezogen hat, wie ich an anderer Stelle zeigen werde, nicht beipflichten.

Zusammenfassung.

Im Anschluss an die Arbeiten von Marc und in Rücksicht auf die Beobachtungen von Lichtwitz wird der Einfluss kolloidaler und sonstiger adsorbierbarer Stoffe auf den Ausfall des Urats aus übersättigter Lösung und der freien Harnsäure aus saurer Uratphosphatlösung untersucht mit dem Ergebnis, dass die von Marc gefundenen Gesetzmässigkeiten zwar im Wesentlichen auch für die „Harnsäure" zutreffen, dass die verzögernde Wirkung hier jedoch eine verhältnismässig geringe ist. Sie bezieht sich nur auf den Beginn des Ausfalls und hält gleichen Schritt mit der Adsorbierbarkeit. Ihre Grösse hängt ab von der Menge des zugesetzten Stoffes und vom reziproken Wert des Uebersättigungsgrads. Die Geringfügigkeit der Wirkung wird erklärt mit der grossen Neigung zur Uebersättigung, die der Harnsäure und ihren Salzen in Lösungen eigen ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen meine Anschauung, dass zur Erklärung der grossen „Löslichkeit" der „Harnsäure" in tierischen Flüssigkeiten die Kolloide überflüssig oder zum mindesten nebensächlich sind.

IV.

Bemerkungen zu der Arbeit von R. Klinger: Studien über Hämophilie.

(Diese Zeitschrift, Bd. 85, H. 5/6.)

Von

Prof. Dr. **E. Frank** (Breslau).

Klinger unterscheidet zwei Typen von Hämophilen: die einen bluten nur nach groben, mechanischen Verletzungen (Gelegenheitshämophilie), die anderen auch ohne erkennbaren äusseren Anlass. In beiden Fällen besteht in gleicher Weise die ausserordentliche Verlangsamung der Blutgerinnung in vivo und in vitro. Bei den Spontanblutern, bei denen es zu Hämorrhagien aus Schleimhäuten, in Gelenke, aus den Nieren usw. kommt, müsse noch eine Organ- bzw. Gefässdisposition angenommen werden. Klinger nennt diese letztere Gruppe „hämorrhagische Hämophilie" und meint, dass sie den eigentlichen hämorrhagischen Diathesen nahestehe. Das Bild der Hämophilie sei von den echten hämorrhagischen Diathesen, also dem Morbus Werlhof, weder klinisch noch pathologisch streng abzugrenzen, ohne den Tatsachen und damit gewiss der wahren Erkenntnis der Krankheit Abbruch zu tun.

Dieser Ansicht kann nicht scharf genug widersprochen werden. Es gibt wirklich keine Uebergänge zwischen Hämophilie und Morbus Werlhof i. e. essentieller und symptomatischer Thrombopenie. Die klinischen Bilder mit der unstillbaren Epistaxis, den lang dauernden Nachblutungen aus Wunden, den grossen Suffusionen und Hämatomen nach Stoss und Schlag mögen sich zum Verwechseln ähnlich sehen; eine innere Verwandtschaft besteht nicht. Auf Grund einer an etwa 25 Fällen gewonnenen Erfahrung wage ich folgenden Satz als Gesetz hinzustellen: Beim Morbus Werlhof (essentielle Thrombopenie, Aleukie, akute Leukämie) ist, solange sich eine Neigung zu Blutungen überhaupt feststellen lässt, die Zahl der Plättchen stets unter 30000 im Kubikmillimeter, zur Zeit heftiger spontaner oder traumatischer Blutungen sogar sicher unter 20000, in schwersten Fällen unter 10000. Bei der echten Hämophilie ist die Plättchenmenge normal oder vermehrt, als Zufallsbefund wohl auch einmal erniedrigt, aber dann stets noch immer hoch über dem „kritischen" Werte von 30000. Ausnahmen kenne ich nicht, und auch die beiden Grenz-

fälle, die Klinger anführt, sind absolut nicht stichhaltig. Der hämophile Knabe, bei dem Glanzmann eine auffallend niedrige Plättchenmenge findet, — es handelt sich übrigens um eine einmalige Untersuchung und daher vielleicht um einen vorübergehenden Befund — hatte immerhin noch 64960 Plättchen; ein Wert, der unseres Ermessens für einen Fall von Thrombopenie nur als sehr erwünscht bezeichnet werden könnte, denn er liegt hoch genug, um seinen Träger jeder Blutungsgefahr zu entrücken.

Aber nun die Beobachtung von Klinger selbst: Eine 65jährige Frau mit hämorrhagischer Hämophilie, bei welcher die Plättchen vollständig fehlen. Ich kann beim besten Willen nicht entdecken, warum die Patientin hämophil ist. Dass die Mutter und eine Schwester an langen Menstruationsblutungen gelitten haben sollen, genügt bei im übrigen versagender Familienanamnese doch wohl nicht, um das hereditäre Moment zu erweisen. Die deutlichen „hämophilen" Symptome der Vorgeschichte: bei Verletzungen stets sehr lange Blutungen, namentlich nach Zahnexstraktionen, 16—18 tägige Menstruationen, unstillbares Nasenbluten, können in jedem Falle von Thrombopenie (Morbus Werlhof) genau in der gleichen Weise vorhanden sein. Die Gerinnbarkeit in vitro ist sogar gesteigert, die Blutungsdauer nach tiefem Einstich in die Fingerbeere dagegen verlängert (eine Blutungszeit von 5—6 Minuten ist durchaus nicht normal, wie Klinger anzunehmen scheint). Kurzum, auch Klinger ist, wie mancher vor ihm, einer klinischen Verwechslung zum Opfer gefallen; es handelt sich um einen klassischen Fall von Pseudohämophilie, einen echten Morbus Werlhof, eine typische Blutplättchenmangelaffektion mit wunderschöner Blutplättchenkrise (Anstieg auf 300000) die dann auch prompt das Aufhören der Blutungen im Gefolge hat.

Klinger wendet sich weiter gegen den Versuch, den Plättchenmangel zum Verständnis der Pathogenese der Purpura haemorrhagica heranzuziehen. Er ist erstaunt, zu sehen, dass neuere Autoren (und ich halte mich für deren spiritus rector) die von ihnen supponierte ursächliche Rolle der Plättchen als eine schon erwiesene Tatsache ansehen. Er lässt aber bei seiner Kritik alles ausser acht, was mich bestimmt, hier wirklich bereits nicht mehr nur mit einer Hypothese, sondern mit einer Tatsache zu rechnen[1]). Das Plättchenaggregat ist nun einmal die conditio sine qua non des intravaskulären Gerinnungsvorgangs. Andererseits finden wir bei den verschiedenartigsten Erkrankungen (perniziöse Anämie, Leukämie, Morbus Banti, juvenile Leberzirrhose, Röntgenbestrahlung der leukämischen Milz) gesetzmässig eine spontane oder artifiziell durch die Stauungsbinde erkennbare Neigung zu Blutungen, wenn die Plättchenmenge unter 30000 sinkt, während die gleichen Krankheiten bei höheren

1) Vgl. „Essentielle Thrombopenie". Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 18 und 19; „Aleukia haemorrhagica" I u. II. Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 37 u. 41.

Plättchenwerten ohne hämorrhagische Diathese verlaufen[1]); und bei den eigentlichen Thrombopenien sistiert die heftigste Schleimhautblutung sogleich, wenn mit Einsetzen der spontanen oder durch Milzexstirpation erzielten Plättchenkrise die Zahl dieser Blutelemente über 30000 hinaufschnellt oder durch Bluttransfusion über diesen Wert erhöht wird. Sollte wirklich die Gefässwandschädigung, die Klinger als Ursache der Blutungen für wahrscheinlicher hält, gerade immer dann, wenn die Plättchenmenge einen ganz bestimmten niedrigen Wert erreicht, so hochgradig geworden sein, dass Blutungen eintreten, und momentan rückgängig werden, wenn dieser Wert überschritten wird? Nein, der sehr erhebliche Fortschritt im Verständnis der Pathogenese des so dunklen Gebietes der hämorrhagischen Diathesen besteht eben darin, dass wir bei einer grossen Anzahl von ihnen nicht mehr auf eine hypothetische Gefässwandschädigung zurückzugreifen brauchen.

Des ferneren kann an der Tatsache, dass eine Wunde, der plättchenfreies Blut entströmt, ausserordentlich lange blutet, während die Gerinnungszeit in vitro ganz normal, d. h. der Chemismus der Gerinnung intakt ist, kein Kenner des Krankheitsbildes zweifeln. Dafür gibt es meines Erachtens nur die eine Erklärung: die Rauhigkeiten der Glaswand ersetzen das Plättchenpulver, das in vivo nun einmal nötig ist, um die Gerinnung einzuleiten. Ist andererseits das Blut infolge des Fehlens gewisser Stoffe nicht mehr imstande, zu gerinnen oder bilden sich höchstens dürftige, locker. gesponnene Gerinnsel, wie bei der Hämophilie, dann nützt natürlich die grösste Plättchenzahl nichts, um das Entstehen spontaner Hämorrhagien aufzuhalten oder die lange Dauer traumatischer Blutungen zu verkürzen. Klinger's Argument, dass trotz hochnormaler Plättchenzahlen die Blutungszeit beim Hämophilen verlängert sei, ist durchaus hinfällig.

Er scheint auch der Meinung zu sein, ich hätte behauptet, der Plättchenthrombus genüge zur Blutstillung in vivo. Davon ist in meinen Arbeiten nichts zu lesen; ich habe gesagt, dass Risse in den Kapillaren oder kleinsten Venen durch Plättchenapposition verengert werden können; für erheblichere Blutungen bin ich der Meinung, dass die Plättchen genau so wirken wie Glaspulver, welches z. B. selbst so stabile Plasmata wie das der Fische momentan zur Gerinnung bringt, d. h. die Plättchen sind in vivo der Agent provocateur der Fibringerinnung, aber ohne die letztere ist natürlich eine wirksame Hämostase nicht denkbar.

Schliesslich möchte ich mich noch gegen den Vorschlag Klinger's wenden, die Gerinnungszeit des Blutes in paraffinierten Gefässen zu bestimmen. Gerade wenn man sorgfältig gereinigte und entfettete Glas-

---

1) Es soll damit nicht gesagt sein, dass jede Blutung, die wir bei den genannten Krankheiten beobachten, auf Plättchenmangel beruht, z. B. eine Magenblutung bei Morbus Banti.

schälchen verwendet, tritt der Unterschied zwischen der echten Hämophilie und der sie gelegentlich täuschend nachahmenden Thrombopenie aufs deutlichste hervor. Bei der Hämophilie haben wir verlängerte Blutungszeit in vivo und eine über Stunden sich erstreckende Gerinnungszeit in vitro; bei der Thrombopenie ist die Blutungsdauer ebenfalls ausserordentlich verlängert, trotzdem aber die Gerinnungszeit in vitro nicht verändert (sie kann sogar verkürzt sein); die Rauhigkeiten der Glaswand ersetzen eben das Plättchenpulver vollständig. Es ist nicht ohne weiteres sicher, ob bei Anwendung der Paraffintechnik die Unterschiede gleich markant sind.

Zum Schluss fasse ich noch einmal zusammen: Für den Morbus Werlhof (Pseudohämophilie, Thrombopenie) ist charakteristisch das Sinken der Blutplättchen unter 30000 im cmm; die Folge der Blutplättchenarmut ist die ausserordentlich verlängerte Blutungszeit in vivo bei normaler Gerinnungszeit in vitro. Für die Hämophilie ist charakteristisch eine normale oder übernormale, jedenfalls stets hoch über dem „kritischen“ Wert liegende Plättchenmenge; der verlängerten Blutungszeit in vivo entspricht eine ausserordentlich langsame Gerinnung in vitro, zum Zeichen, dass, wie ja allgemein anerkannt und von Klinger mit neuen Vorstellungen und Versuchen gestützt wird, der Chemismus der Gerinnung selbst defekt ist.

V.

Aus der I. med. Abteilung (Direktor: Prof. Dr. Rumpel), der Röntgen-Abteilung (Oberarzt: Prof. Dr. F. Haenisch) und dem pathologischen Institut (Prosektor: Prof. Dr. Fahr) des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.

Ueber Tumorbildungen bei leukämischen Erkrankungen, besonders im Skelettsystem [1]).

Von

Prof. Dr. **F. Haenisch**, und Dr. **E. Querner**,
Oberarzt der Röntgen-Abteilung. Sekundärarzt der med. Abteilung.

(Hierzu Tafeln I—III und 6 Abbildnngen im Text.)

Die Beziehungen der leukämischen Erkrankungen zu den malignen Neoplasmen sind im letzten Jahrzehnt Gegenstand zahlreicher ausführlicher Erörterungen in der Literatur gewesen. Der extreme, besonders von Banti und Ribbert (1) vertretene Standpunkt, nach dem die genannten Autoren bekanntlich die leukämischen Erkrankungen schlechtweg den bösartigen Geschwülsten zurechnen, ist von der Mehrzahl der Forscher nicht anerkannt worden [ich nenne hier u. a.: Naegeli (2), v. Domarus (3), Herz (4), Fraenkel (5), Fabian (6)], sondern die vorherrschende Ansicht ist wohl jetzt die, die leukämischen Erkrankungen aufzufassen als Systemerkrankung der leukopoëtischen Gewebe im Sinne einer Vegetationsstörung derselben (Naegeli), wobei das Wesentliche die Gewebserkrankung, nämlich die Hyperplasie des hämatopoëtischen Gewebes, des lymphatischen oder des myeloischen ist, während dem Blutbild nur eine sekundäre symptomatische Bedeutung beigemessen wird, so dass Leukämie und echte Pseudoleukämie (aleukämische Hyperplasie) völlig wesensgleiche Prozesse darstellen.

Dieser Anschauung entspricht es z. B., die leukämischen Gewebserkrankungen aufzufassen nicht als leukämische Metastasen im Sinne maligner Tumoren, sondern als autochthon entstandene, koordinierte Hyperplasien, die in ihrer Entwicklung ganz bestimmten Bahnen folgen. Wir verweisen bezüglich der Darlegung dieser Verhältnisse im einzelnen besonders auf die Ausführungen Naegeli's. Wenn auch bezüglich der gewöhnlichen chronischen und akuten Leukämien die genannten Anschauungen wohl weitgehende allgemeine Anerkennung erlangt haben dürften, gehen die Meinungen noch sehr auseinander bezüglich gewisser

---

1) Zum Teil demonstriert im Hamburger ärztlichen Verein am 18. 4. 1916.

Erkrankungen. (v. Domarus: „gewisse Erkrankungen, die in das Grenzgebiet zwischen echter Leukämie und bösartigen Geschwülsten gehören".) Es sind dies die Sternberg'sche Leukosarkomatose, das Chlorom und das Myelom; dazuzurechnen ist auch die Lymphosarkomatose (Kundrat).

Die Berechtigung des Begriffes der Leukosarkomatose im Sinne Sternberg's als besonderes Krankheitsbild ist wohl von der Mehrzahl der massgebenden Forscher abgelehnt. [Pappenheim (7), Fabian-Naegeli-Schatiloff (8), E. Fraenkel, v. Domarus, Graetz (9) u. a.]. Ebenso wird das Chlorom als den leukämischen Erkrankungen zugehörig betrachtet und nur als biologische Abart derselben aufgefasst. (Naegeli, v. Domarus, Fraenkel, Herz u. a.)

Recht schwer zu deuten sind diese Verhältnisse beim Myelom, doch wird auch hier eine nahe Beziehung zu den leukämischen Systemerkrankungen von einer grossen Zahl von Autoren angenommen. (v. Domarus, Fraenkel u. a.).

Für die Lymphosarkomatose wird ebenfalls eine nahe Verwandtschaft mit den leukämischen, bezw. aleukämischen Prozessen angenommen, wenngleich die Selbständigkeit des Begriffes noch anerkannt wird. (Naegeli, E. Fraenkel, Fabian, v. Domarus u. a.).

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass auch in ihrem ganzen sonstigen Verhalten als typische Leukämien, bezw. Aleukämien sich darstellende Fälle, sehr häufig wenigstens, bei genauerer histologischer Untersuchung ein durchaus aggressives Wachstum und auch eine gewisse Heterotopie des in Wucherung befindlichen Gewebes erkennen lassen. Nicht gering ist auch die Anzahl der Fälle, bei denen diese aggressiven Heterotopien schon zu makroskopisch tumorartigen Bildungen führten. Es gilt dies besonders für die akuten Verlaufsformen; doch auch zahlreiche Fälle der chronischen lymphatischen Leukämien sind beschrieben, bei denen aus dem genannten Grunde eine Trennung zwischen leukämischen bezw. aleukämischen Prozessen einerseits und Lymphosarkomatose andererseits kaum oder überhaupt nicht möglich ist.

Pappenheim (10) spricht ganz allgemein von sarkoiden Formen der leukämischen Erkrankung, einer lymphatischen und einer myeloischen Form, doch ist hierzu zu bemerken, dass ein tumorartiges Wachstum nach den bisherigen Beobachtungen bei der myeloischen Form der Leukämie, soweit wir sehen, fast ausschliesslich bei den akuten Verlaufsformen derselben beobachtet wurde, doch scheint sie bei der myeloischen Form überhaupt nicht annähernd so häufig zu sein, wie bei der lymphatischen.

Wir hatten Gelegenheit, in letzter Zeit mehrere Fälle zu beobachten, welche durch Entwicklung ausgesprochen tumorartiger Gebilde im Verlauf leukämischer Erkrankung sich auszeichnen und die im Hinblick auf die oben skizzierten Probleme und manche interessante bei ihnen zu erhebenden Befunde einer genaueren Mitteilung wert erscheinen.

Fall 1. W. C. 14jähriger Schüler, geboren in Riga in Russland. Aufgenommen am 4. 2. 1916.

Anamnese: Vater hat vor der Heirat Lues gehabt, ist gründlich behandelt. Im übrigen Familienanamnese o. B. Pat. selbst hatte vor 2 Jahren Scharlach. Schon als Kind litt er häufig an starker Atemnot, klagte öfters über Herzklopfen. Weihnachten 1915 trat eine „Mandelentzündung“ auf. Die Halsdrüsen schwollen an, später auch die Leistendrüsen. Es trat Erbrechen ein. Seit 14 Tagen ist er bettlägerig. Seit 3 Tagen bestehen heftige Schmerzen in der Milzgegend, grosse Unruhe, Durstgefühl.

Befund: Knabe in mittlerem Entwicklungs- und Ernährungszustand. Körpergewicht 47,5 kg. Körpergrösse 1,64 m. Leichte Somnolenz. Gesicht kongestioniert. Temperatur 37,7°. Die Haut des Halses und der Beine zeigt kleine punktförmige Blutungen in mässiger Zahl. Hals-, Supraklavikular-, Achsel-, Leisten und Kubitaldrüsen sind geschwollen (bis haselnussgross). Mund- und Halsorgane: Tonsillen sind stark vergrössert, zerklüftet. Mundschleimhaut o. B. Brustorgane: Links hinten unten vom 8. Brustwirbel ab intensive Dämpfung mit entsprechender paravertebraler Dämpfung rechts von der Wirbelsäule, abgeschwächter Stimmfremitus, fernklingendes, amphorisches Atmen (Erguss). Respirationsfrequenz erhöht 30—40. Herz: Aktion beschleunigt. Puls mittel gefüllt und gespannt, regelmässig, um 120. Abdomen: vorgewölbt, Nabelgegend verstrichen, Haut etwas glänzend und rissig. Leber überragt den rechten Rippenbogen um 4 Querfinger. Milz stark vergrössert, unterer Pol steht etwa 4 Querfinger unterhalb des linken Rippenbogens. Medialer Milzrand reicht nach rechts bis zur Parasternallinie. Nervensystem: o. B. Augenhintergrund: Links Blutextravasat in der Umgebung einer Vene. Urin: Menge 1600—2000. Spezifisches Gewicht 1008—1018. Urin enthält geringe Mengen Eiweiss, Urobilin und Urobilinogen in erheblichen Mengen. Diazo negativ. Albumosen nach Devoto-Bang nicht nachweisbar. Harnsäuregehalt des Urins sehr hoch, 1,857 g in 100 ccm Urin. Im Urinsediment sehr reichlich Harnsäurekristalle. Stuhl angehalten, enthält chemisch nachweisbar reichlich Blut.

Blutuntersuchung: Hämoglobingehalt nach Sahli 70 pCt. Erythrozyten 3200000, Leukozyten 264000. Die histologische Blutuntersuchung ergibt: 2,5 pCt. Polynukleäre (ganz vereinzelt Eosinophile), 23 pCt. grosse Lymphozyten, 68 pCt. mittelgrosse Lymphozyten, 6 pCt. zerfallene Lymphozytenformen, 0,5 pCt. Myelozyten[1]). Unter den Erythrozyten finden sich in mässiger Menge Erythroblasten, mehrere Megaloblasten.

Die Lymphozyten zeigen bei May-Grünwald-Färbung fast durchgehend sehr schmalen basophilen Protoplasmaleib, im allgemeinen einen runden blassen Kern, in dem meist 1—2 Nukleolen zu erkennen sind. (Sie haben — vielleicht infolge ungünstiger Färbungsverhältnisse — das Aussehen, wie es Naegeli für die Lymphozyten bei Methylenblaufärbung, Lehrbuch der Blutkrankheiten, Tafel 4, Figur 64—66, abbildet). Die Grösse der Lymphozyten hält sich jedoch in mässigen Grenzen. Die Abgrenzung zwischen mittleren und grossen Formen ist daher manchmal etwas willkürlich. Pathologische Lymphozytenformen, Riesenformen und gelapptkernige fehlen fast völlig.

Eine in späterem Ausstrich vorgenommene Prüfung auf Indo-Phenolblau-Synthese ergab negatives Resultat. Wassermann'sche Reaktion im Blut negativ. Reststickstoff 48 mg in 100 ccm Blut [normale, obere Grenze etwa 30 mg[2])]. Blutzucker 0,12 pCt. Im Blutserum reichlich Gallenfarbstoff.

Behandlung: Sol. natr. arsenic. intramuskulär 0,01 jeden 3. bis 5. Tag und Röntgenbestrahlung vom 5. 2. bis 26. 2. 1916. Bestrahlt wurde zunächst die Milz von vorn und von der Seite in 7 Feldern, pro Feld 30—40x unter 4 mm-Aluminium-

1) In der Nomenklatur der Zellformen folgen wir in unserer Arbeit völlig Naegeli. (Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1912.)

2) Die chemischen Untersuchungen wurden ausgeführt von Herrn Dr. Feigl im chemischen Laboratorium des Krankenhauses.

Filter, Entfernung 20 cm, 2,5 mm Ampère. Sodann wurde die rechte Halsseite vierfeldrig bestrahlt bei gleicher Anordnung, pro Feld 40x.

Diese und die Bestrahlungen der folgenden Fälle wurden fast ausnahmslos mit dem Apexinstrumentarium von Reiniger, Gebbert & Schall ausgeführt. Die Entfernung Fokus-Haut betrug 20 cm. Verwandt wurden Müller'sche Siederöhren. Bei einer Härte von 10 B. und mehr und einer Funkenstrecke von 30 bis 35 cm wurde das Rohr mit 2 bis 3 MA belastet. Filterung 4 mm Aluminium. Die Röhren zeigten nach Fürstenau 20 F. Die unter 4 mm Al. gemessene Sabouraud-Volldosis = 160 F. wurde sonach in 8 Minuten erreicht. Die 3 bis 4fache Volldosis wird unter dem Filter bei 3—4 wöchentlichen Pausen von der Haut ohne Reaktion vertragen. Die Grösse der Einfallspforte beträgt etwa 80 bis 100 qcm.

In den nächsten Tagen wiederholt starkes Nasenbluten, das Tamponade erforderlich macht.

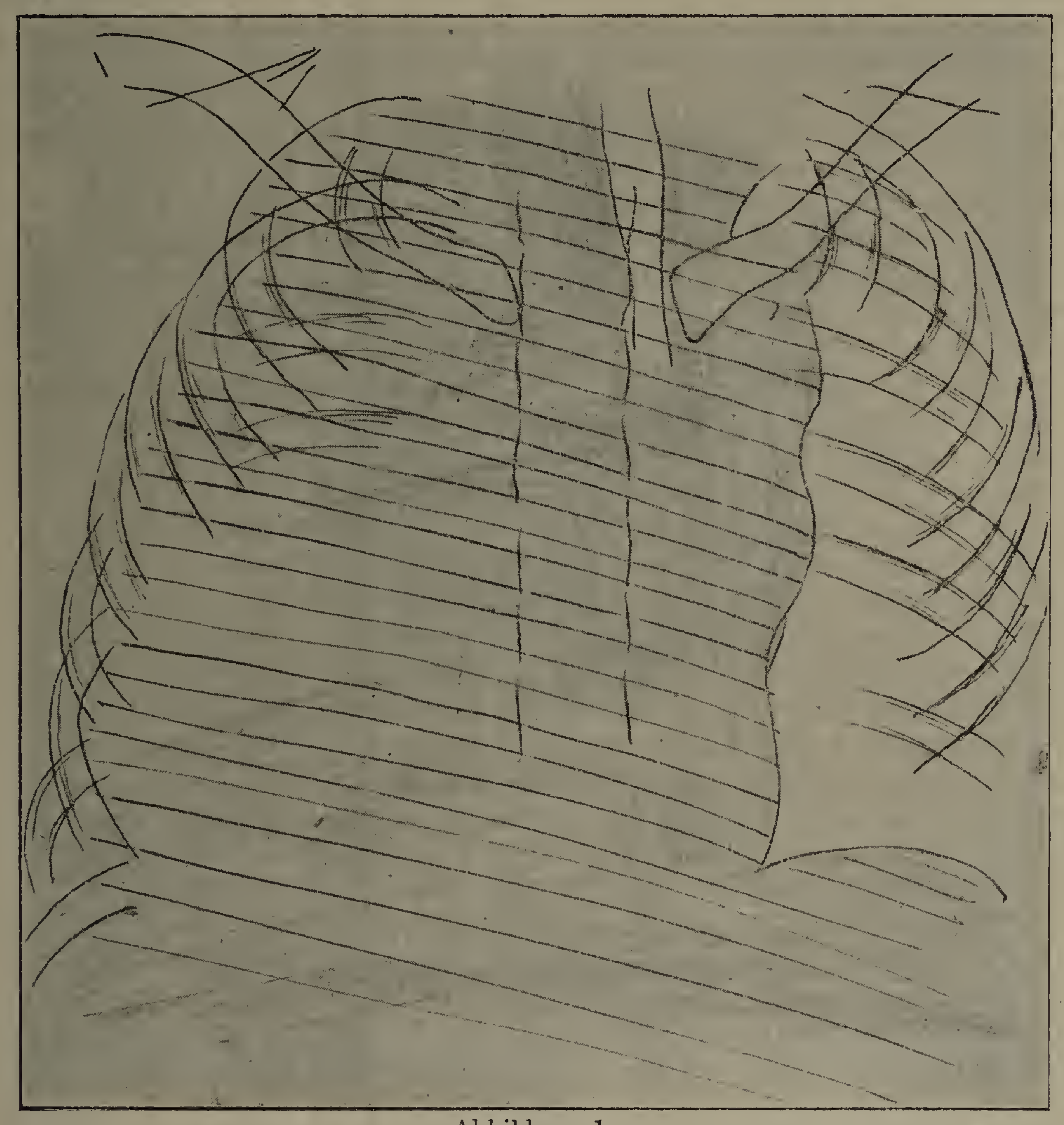


Abbildung 1.

14. 2. Blutuntersuchung: Erythrozyten 3200000, Leukozyten 68400.

Es sind Oedeme beider Augenlider, besonders links aufgetreten. Stärkeres Anschwellen der Halsdrüsen und Supraklavikulardrüsen, besonders links. Zunahme des linksseitigen Pleuraexsudates.

Thorax-Röntgenogramm am 20. 2. ergibt: Vollkommene diffuse Abschattung des ganzen linken Lungenfeldes mit starker Verdrängung des Mittelschattens nach rechts. In Höhe des Sternums wird der Wirbelsäulenschatten von einem handtellergrossen, scharflinig konturierten Weichteilschatten weithin überragt (vgl. Abb. 1).

21. 2. Zunehmende Dyspnoe, starkes Oedem des Gesichtes. Enorme Schwellung der Tonsillen. Entleerung von 750 ccm eines hämorrhagischen Exsudates. Chemische Untersuchung: Reststickstoff 28 mg in 100 ccm, Zucker 0,13 pCt., fast 40 pM. Albumen. Rivalta positiv.

25. 2. Entleerung von 100 ccm Pleuraexsudat, am gleichen Tage Reststickstoffgehalt des Blutes 39 mg. Die chemische Untersuchung des Exsudates ergibt: Rivalta positiv. 25 pM. Albumen. Reststickstoff 42 mg in 100 ccm. Zucker 0,11 pCt. Nach den Punktionen eine gewisse Abnahme der Oedeme des Gesichtes und der Schwellung der Tonsillen. In den folgenden Tagen zunehmende Dyspnoe und Somnolenz, starke Nasenblutungen. Zunahme der Hautblutungen.

27. 2. Exitus.

Am 26. 2. entnommene Blutausstriche zeigten jetzt deutliche Anisozytose und Poikilozytose. Temperatur (Achselmessung) bewegte sich während des ganzen Verlaufes zwischen 37 und 38,3°.

Klinische Diagnose: Akute lymphatische Leukämie.

Sektion (Prof. Dr. Fahr). (Protokoll gekürzt.) Schlanker Körperbau, dürftiger Ernährungszustand. Das Mark in den langen Röhrenknochen ist dunkelrotbräunlich verfärbt, von himbeergeleeartiger Beschaffenheit. An der Haut finden sich zahlreiche kleine bräunliche Blutungen. Bauch aufgetrieben, Darmschlingen erweitert. Aus der linken Pleurahöhle lassen sich 1200, aus dem Herzbeutel 200 ccm bräunlicher, blutiger Flüssigkeit ausschöpfen. Die linke Lunge ist durch die Flüssigkeitsansammlung stark komprimiert, z. T. luftleer, von schlaff elastischer Konsistenz. Die rechte Lunge ist von zahlreichen luftleer infiltrierten, dunkelbraunschwärzlichen Herden durchsetzt. Die Gegend des Thymus nimmt ein flacher, lappenförmiger, mächtiger Tumor ein, dessen grösste Höhe 21, dessen grösste Breite 16, dessen Dicke 2—4 cm. beträgt. Der Tumor ahmt in seiner Form die Gestalt des Thymus nach. Der Tumor ist nach dem Herzbeutel durchgewachsen und überzieht namentlich das viszerale Blatt in Form flacher, hellgrauer, weich elastischer Platten. Der Tumor selbst besteht aus weich elastischen, hellgrauen Massen, von ziemlich homogener Schnittfläche, von der sich ein trüber spärlicher Saft abstreichen lässt. Im Herzen flüssiges Blut und lockere Gerinnsel. Herzklappen glatt und hart. Am Endokard eine Anzahl flacher, dunkelbräunlicher Blutungen. Koronarien zartwandig, ebenso die Aorta. Beide Tonsillen auf Taubeneigrösse geschwollen, bestehen aus weich elastischen, hellgrauen Massen. Die Milz ist enorm vergrössert. Ihre Masse betragen 22:13:6 cm. Substanz von morscher Konsistenz und schmutzig hellbräunlicher ziemlich homogener Schnittfläche. Gewicht 840 g. Die Mesenterialdrüsen sind bis auf Haselnussgrösse geschwollen, in weiche, hellgraue, markige Massen umgewandelt. Beide Nieren sind stark vergrössert. Kapsel leicht lösbar. An der Oberfläche wölben sich vielfach flache Buckel vor. Die Substanz ist durchsetzt von sehr zahlreichen, hellgrauen, weich elastischen, vielfach schon etwas markigen Knoten, die vielfach von kleinen Blutungen durchsetzt sind. Im linken Nierenbecken reichlich bräunlicher Eiter. Linke Niere 310, rechte 270 g schwer. Leber ist relativ gross, sehr blutarm, von hellgraubräunlicher Schnittfläche. Allenthalben durchsetzt von schmalen, grauweisslichen Gewebszügen. Beide Hoden sind sehr stark vergrössert, in grösster Ausdehnung in weich elastische, hellgraue Massen, welche die ursprüngliche Zeichnung nicht mehr erkennen lassen, umgewandelt. An der Darmschleimhaut findet sich eine starke Schwellung der Follikel. Uebrige Bauchorgane o. B.

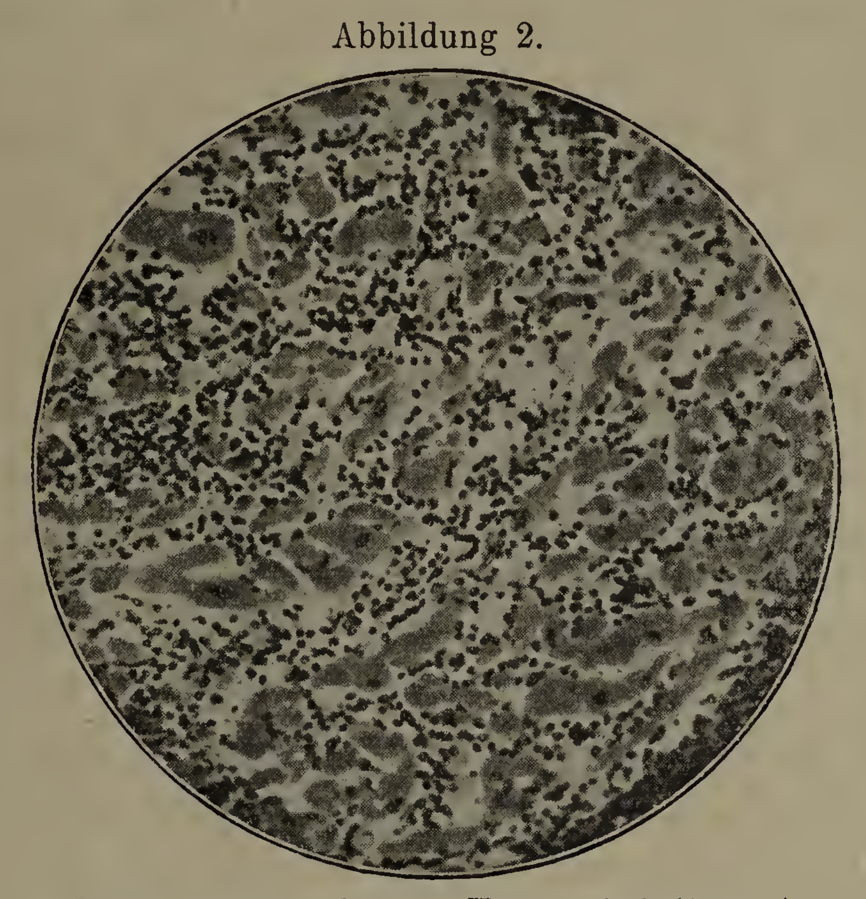
Die histologische Organuntersuchung ergibt folgendes[1]):

Lymphdrüsen: Gesichtsfeld gleichmässig erfüllt von kleinen Lymphozyten, die entweder keinen oder nur einen ganz schmalen Protoplasmasaum erkennen lassen.

1) Technik der histologischen Organuntersuchungen in diesem, wie in den folgenden Fällen: Paraffin-Einbettung, Hämatoxylin- und Giemsa-Färbung.

Zwischen den Lymphozyten findet sich ein zartes Stroma, an dessen Zügen die Lymphozyten schnurartig aufgereiht sind. (Verhältnisse, wie wir sie regelmässig beim Lymphosarkom zu sehen gewohnt sind.) In manchen Partien tritt das Stroma sehr zurück, in anderen Fällen ist es deutlicher und der lymphosarkomartige Charakter ist an diesen stromareichen Teilen besonders ausgeprägt. Der Haupttumor, der in der Gegend des Thymus gelegen ist, zeigt vollständig den gleichen Bau wie die Lymphdrüsen. Auch die Herdchen in den parenchymatösen Organen zeigen im grossen und ganzen analogen Befund. Die Zellen erscheinen hier vielfach etwas grösser. Das Stroma tritt im ganzen sehr zurück. In den Nieren ist das Parenchym in grosser Ausdehnung zerstört. Milz: Die Trabekelzeichnung ist noch erkennbar. Substitution der Pulpa durch ein aus kleinen Lymphozyten bestehendes Gewebe. Leber: zeigt ausgesprochene interazinöse Lymphome. Dieselben sind nicht scharf vom Azinus getrennt, verlieren sich unscharf zwischen die Leberzellenbalken hinein. Knochen-

Abbildung 2.



Mikrophotographie vom Herzmuskel (Fall 1).

mark zeigt in grossen Mengen Lymphozyten in dicht gedrängter Anordnung, dazwischen vereinzelt unreife Formen, die aber an Menge gegenüber den Lymphozyten sehr zurückbleiben, ebenso wie die kernhaltigen roten Blutkörperchen. Die Untersuchung des Herzmuskels an den Stellen, wo sich schon makroskopisch die Infiltrate des viszeralen Herzbeutelblattes finden, zeigt mikroskopisch eine weitgehende Durchwucherung des Muskelgewebes durch ein aus dicht gedrängten kleinen Lymphozyten gleichmässig bestehendes Gewebe. Zum Teil sind durch dieses die Herzmuskelfasern auseinandergedrängt, doch ist ein Untergang von Herzmuskelfasern unverkennbar (vgl. Abb. 2).

Somit stellt sich der beschriebene Fall dar als eine akute mit hämorrhagischer Diathese einhergehende lymphatische Leukämie. Als auffallend zeigt er ein ausgesprochen aggressives Wachstum des lymphatischen Gewebes, welches besonders im Verhalten des von der Thymus ausgehenden Tumors, der in ziemlich grosser Ausdehnung nach dem Herzbeutel bis in die Herzmuskulatur durchgebrochen ist, ein durchaus einer bösartigen Geschwulst entsprechendes Verhalten zeigt. Besonders

deutlich prägt sich dieses auch aus in dem Verhalten des lymphatischen Gewebes gegenüber dem Myokard (Abb. 1). Das hyperplastisch-lymphatische Gewebe zeigt hier ein Verhalten genau wie beim regionären Lymphosarkom. Die Muskelfasern des Myokards sind direkt von lymphozytären Geweben durchsetzt und zerstört. Namentlich auch in Rücksicht auf das makroskopische Verhalten — Durchbruch nach dem Herzbeutel — würde es in diesem Falle durchaus erkünstelt sein, einen Unterschied dieser leukämischen Gewebswucherung gegenüber der Wucherung eines malignen Tumors konstruieren zu wollen.

Dass es sich in diesem Falle um eine im übrigen Verhalten durchaus typische Leukämie handelt, ist aus dem Blutbefund und aus der beschriebenen völligen Generalisierung der lymphatischen Hyperplasie wohl erwiesen.

Das verhältnismässig häufige Vorkommen tumorartiger Wucherungen mit infiltrativem Wachstum bei der akuten lymphatischen Leukämie ist bekannt. So betont das Naegeli, Fraenkel, Fabian. Gegenüber Sternberg, der behauptet, dass das Vorkommen malignen, aggressiven Wachstums eine Eigentümlichkeit der Fälle mit grosszelligem, Blut- und Organbefund sei, die er eben unter dem Namen Leukosarkomatose von der lymphatischen Leukämie abgrenzen wollte, ist in Uebereinstimmung mit den Darlegungen der oben genannten Autoren zu erwähnen, dass auch in diesem Falle die histologische Organuntersuchung keinen gross- sondern klein-lymphozytären Charakter des wuchernden Gewebes erkennen liess.

Ein ganz ähnlicher Herzbefund bei akuter lymphatischer Leukämie ist kürzlich von Reim (11) beschrieben. Auch hier zeigte sich eine weitgehende Durchwucherung des Herzmuskels von lymphatischen Infiltraten, welche sich „in ihrer Ausbreitung ganz wie maligne Tumoren“ verhielten. Die Muskelfasern „waren entweder durch die Infiltrate erdrückt und gehen atrophisch zugrunde oder aber die wuchernden Lymphozyten greifen die Muskelfasern selbst an, indem sie direkt in dieselben eindringen und sie auflösen“.

Fall 2. E. v. K., 59jährige Frau, geboren in Riga in Russland. Aufgenommen am 16. 3. 1916.

Anamnese: Familienanamnese o. B. Früher nie ernstlich krank. Seit 8 Jahren Menopause. Weihnachten 1915 bemerkte Pat. eine Anschwellung der Halsdrüsen. Es folgte bald Schwellung der Drüsen am Hinterkopf, der Achselhöhlen und Leistengegenden. Seit 8 Tagen auffallende allgemeine Mattigkeit und Müdigkeit, Gewichtsabnahme. .

Befund: Mittelgrosse Frau in reduziertem Ernährungszustande. Körpergewicht 53,5 kg. Muskulatur schlaff. Blasse Hautfarbe. An der rechten Halsseite unterhalb des Unterkiefers fast faustgrosses Drüsenpaket von ziemlich derber Konsistenz, kaum verschieblich, nicht druckempfindlich. Nach unten daran anschliessend derbe Schwellungen der Drüsen der rechten Supraklavikulargrube. Erheblich geringere Schwellung der linksseitigen Hals- und Nackendrüsen, ebenfalls der Okzipitaldrüsen beiderseits. In beiden Achselhöhlen kirsch- bis wallnussgrosse Drüsen-

schwellungen. Erhebliche Schwellung der Inguinal- und Femoraldrüsen. Kleine Kubitaldrüsen. Pupillen reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Mund- und Halsorgane o. B. Herz: Dämpfung in normalen Grenzen, Töne rein. Puls etwas weich und klein, um 80. Lungen o. B. Röntgenuntersuchung der Brustorgane ergibt: Geringe Verdichtung der Lungenwurzel beiderseits, keine fleckigen Schatten. Keine Drüsenpackete. Lungenspitzen beiderseits schlecht ventiliert. Abdomen: Weich, schlaffe Bauchdecken. Milz überragt den linken Rippenbogen 3 Querfinger, ziemlich derbe Konsistenz, etwas druckempfindlich. Leber überragt eben den rechten Rippenbogen. Bauchdeckenreflexe nicht sicher auslösbar. Sehnenreflexe o. B. Urin: Eine Spur Eiweiss, frei von Zucker. Mikroskopische Sedimentuntersuchung im späteren Verlauf ergibt Leukozyten, Epithelien, hyaline und granulierte Zylinder in mässiger Menge.

Blutuntersuchung: Hämoglobingehalt nach Sahli 90 pCt. Erythrozyten 4480000, Leukozyten 7400. (Am zweiten Tage bei einer Temperatursteigerung bis 37,7° Leukozyten 13000.) Histologische Blutuntersuchung: 21 pCt. Polynukleäre, 13 pCt. grosse Lymphozyten, 59 pCt. kleine Lymphozyten, 2 pCt. Eosinophile, 2 pCt. Mononukleäre, 1 pCt. Uebergangsformen, 1 pCt. Mastzellen, 1 pCt. Myelozyten. Wassermannsche Reaktion im Blut negativ. Im Blutserum Gallenfarbstoff (in pathologischer Menge) nachweisbar.

Diagnose: Lymphatische Pseudoleukämie. Die Behandlung bestand in Röntgenbestrahlung und Injektion von Solutio natrii arsenicosi etwa jeden 2.—4. Tag, im ganzen etwa 20 Injektionen.

Es wurde zunächst vom 28. 3. bis 5. 4. 1916 die rechte Halsgegend von 4 Einfallspforten aus bestrahlt, pro Feld 40 x unter 4 mm Aluminiumfilter bei 20 cm Entfernung und $2^1/_2$ mm Ampère Belastung. Apexinstrumentarium, Sioderöhren. Vom 6. 4. bis 11. 4. Tiefenbestrahlung der rechten und linken Leistendrüsengegend, je 40 x, 4 mm Filter. Vom 12. 4. bis 15. 4. rechte und linke Achseldrüsengegend bestrahlt je 40 x. Vom 17. 4. bis 29. 4. wurde die Gegend der Milz in 5 Feldern, pro Einfallspforte 40 x, bestrahlt. Vom 1. 5. bis 8. 5. wurde wieder die rechte Halsseite abermals vierfeldrig, wie stets unter 4 mm Filter, pro Feld mit 30 x, bestrahlt.

Körpertemperatur (Achselmessung) zeigt im allgemeinen Werte unter 37°, selten subfebrile Steigerungen bis 37,6°, einmal eine Steigerung bis 38°.

Die Leukozytenzahl beträgt am 21. 3. 7600, am 29. 3. 6800, am 6. 4. 6400, am 19. 4. 5400, am 26. 4. 10400; am 1. 5. sind die Drüsenpakete, besonders an der rechten Halsseite zum Teil zurückgegangen, Inguinal- und Femoraldrüsen fast völlig. Am 6. 5. Leukozyten 2800—3000. Wegen des erheblichen Absinkens der Leukozytenzahl wird, um eine eventuelle dauernde Blutschädigung zu vermeiden, unserer Erfahrung und der allgemeinen Ansicht der Literatur entsprechend, zunächst mit der Röntgenbestrahlung ausgesetzt. Pat. fühlt sich sehr matt. In den letzten Tagen subfebrile Temperatursteigerungen. Diazoreaktion im Urin negativ. Leukozytenzahl am 10. 5. 6000, am 18. 5. 6800. Histologische Blutuntersuchung: 16 pCt. Polynukleäre, 9 pCt. grosse Lymphozyten, 65 pCt. kleine Lymphozyten, 2 pCt. zerquetschte Lymphozyten, 1 pCt. Riederformen, 1 pCt. Eosinophile, 4 pCt. Mononukleäre, 2 pCt. Uebergangsformen. Schnelle Wiedervergrösserung der Drüsen, jetzt auch in der Infraklavikulargrube.

27. 5. Blutbefund: Hämoglobin nach Sahli 75 pCt. Erythrozyten 2520000, Leukozyten 12200. In der letzten Zeit sind ziehende Schmerzen in der rechten Beckenhälfte aufgetreten, die sich besonders beim Aufrichten des Körpers und beim Sitzen bemerkbar machen. Die Schmerzen nehmen schnell erheblich zu. Gynäkologische und Rektaluntersuchung o. B.

5. 6. Blutbefund: Hämoglobingehalt nach Sahli 72 pCt., Erythrozyten 3800000. Leukozyten 15200. In den letzten Tagen sind Herzklopfen und Herzbeklemmungen aufgetreten, erhebliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens, elendes Aussehen,

heftigste Schmerzen im Becken und rechten Oberschenkel. Wegen Verdachts auf Beteiligung des Knochens wird am 8. 6. eine Röntgenuntersuchung des Beckens vorgenommen. Hier finden sich nun tatsächlich ziemlich ausgedehnte Skelettveränderungen in beiden Beckenschaufeln, im Bereich der Hüftpfanne und des vorderen Beckenknochens.

Die in der Taf. I, Abb. 1 reproduzierte Platte zeigt ausgedehnte, fleckige, herdförmige Aufhellung der ganzen rechten Beckenschaufel und des oberen Femurschaftes und des Os ichii. Im Bereich der Pfanne, besonders am Pfannendach ist die Knochenstruktur stark aufgelockert, fleckig, verschwommen. Hier ist auch die äussere Kontur durchbrochen. Das gesamte knöcherne Becken zeigt ausserdem erhebliche Knochenatrophie. Das Kreuzbein ist fast strukturlos. Der Befund in der linken Beckenhälfte ist fast identisch, nur etwas weniger stark ausgesprochen. Der Röntgenbefund spricht für erhebliche Arrosion des Knochens. Verdacht auf pseudo-leukämische Knochenerkrankung.

Ab 10. 6. Wiederbeginn der Röntgenbestrahlung. Vom 10. 6. bis 21. 6. wird die linke Hüftgegend und der linke Oberschenkel von 4 Feldern aus tiefenbestrahlt und zwar pro Feld 40 x unter 4 mm Filter. Die Schmerzen in der Hüftgegend werden daraufhin etwas weniger. Vom 24. 6. bis 6. 7. Bestrahlung der rechten und linken Halsseite, je vierfeldrig, pro Feld 40 x.

13. 6. Blutbefund: Hämoglobingehalt nach Sahli 60 pCt. Erythrozyten 3490000, Leukozyten 12600.

20. 6. Blutbefund: Hämoglobingehalt nach Sahli 60 pCt. Erythrozyten 3250000, Leukozyten 10400. Drüsenschwellungen zeigen jetzt ungefähr wieder dieselbe Grösse wie bei der Aufnahme, auch sind jetzt die linksseitigen Halsdrüsen stärker geschwollen. Milz überragt den linken Rippenbogen 3—4 Querfinger. In den nächsten Tagen zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens.

29. 6. Im Urin Bence-Jones negativ. Albumosen nach Devoto-Bang +.

6. 7. Blutbefund: Hämoglobingehalt nach Sahli 60 pCt. Leukozyten 74000. Histologische Blutuntersuchung: 10 pCt. Polynukleäre, 6 pCt. grosse Lymphozyten, 80 pCt. kleine Lymphozyten, darunter sehr reichlich zerquetschte Lymphozyten mit Vakuolen, 2 pCt. eosinophile Leukozyten, 1 pCt. Mononukleäre, 1 pCt. Uebergangsformen. Unter den Erythrozyten vereinzelte Normoblasten.

7. 7. Exitus.

Zum Vergleiche wurden zahlreiche Röntgenaufnahmen vom Becken und Hüftgegend beiderseits gemacht. Taf. I, Abb. 2 zeigt die Gegend des linken Hüftgelenks. Das proximale Schaftende von beiden Trochanteren lässt mehr weniger scharf begrenzte herdförmige Aufhellungen mit Einschmelzungen der Knochenstruktur erkennen. Die normale Knochenbälkchenzeichnung ist erheblich gestört. Die gleiche fleckige Aufhellung findet sich auch in der Beckenschaufel und im Sitzbein. Hier ist auch die Kontur stellenweise arrodiert.

Taf. I, Abb. 3 zeigt das Kreuzbein, bei welchem eine sehr erhebliche Atrophie und Kalkarmut des Skeletts auffällt. Eine herdförmige Einschmelzung befindet sich am unteren Ende der Synchondrosis sacroiliaca. Die Knochenzeichnung ist durchweg verwaschen. Die fleckige Arrosion des Knochens setzt sich auf den dritten Lendenwirbelkörper und die Proc. transversi fort.

Sektion (Prof. Dr. Fahr): (Protokoll gekürzt.) Schlanker Körperbau, mässiger Ernährungszustand. Das Knochenmark der langen Röhrenknochen ist fast in ganzer Ausdehnung umgewandelt in hellgraue, sehr weiche, geschwulstähnliche Massen, die an vereinzelten kleinen Stellen zu einer Arrosion der Kompakta geführt haben (siehe Abb. 3). Diese Geschwulstmassen überziehen auch in dicken Polstern Beckenschaufel und Kreuzbein; das Periost ist vielfach zerstört, der Knochen arrodiert, auch am Sternum und an den Rippen findet sich diese flache, das Periost überziehende Geschwulstentwicklung.

Abbildung 3.



Femur von Fall 2.

Abbildung 4.



Schädelkalotte von innen (Fall 2).

Abbildung 5.



Schädelkalotte von aussen (Fall (2).

Taf. II, Abb. 4 zeigt im Röntgenogramm in besonders schöner Weise die schwere Zerstörung des Knochens in der herausgenommenen linken Beckenhälfte. Die normale Knochenstruktur der linken Beckenschaufel ist vollkommen verschwunden. Es wechseln Teile wabenförmiger Zeichnung mit Teilen vollkommener Einschmelzung. Die äussere Form ist erhalten geblieben. Vom Kreuzbein lässt die Massa lateralis nur ganz minimale Reste von zarten Knochenbälkchen erkennen. Im Herzen flüssiges Blut und lockere Gerinnsel, Klappen intakt. Muskulatur schlaff, von hellbräunlicher Schnittfläche, Koronarien zartwandig. In der Innenfläche der Brustaorta vereinzelte strichförmige Verfettungen. Die Lungen sind im ganzen weich und lufthaltig; nur in beiden Unterlappen, namentlich rechts, finden sich kleinste, luftleer infiltrierte dunkelbräunliche Herdchen. Die Lymphdrüsen am Hals, nicht weniger als die im Mediastinum wie in den Leistenbeugen und im retroperitonealen Raum sind zu mächtigen Paketen geschwollen und in weiche, teils graue, teils graubräunlich marmorierte geschwulstartige Massen umgewandelt. Eine der peri-bronchialen Drüsen zeigt auf dem Durchschnitt etwas grünliche Beschaffenheit (siehe unten). Die Milz ist beträchtlich vergrössert, ihre Masse betragen 15:10:5 cm. Substanz von morscher Konsistenz und rotbrauner, ziemlich homogener Schnittfläche.

Die Nieren sind relativ gross, Oberfläche glatt, Substanz sehr blutarm, von weich elastischer Konsistenz und braungelblicher Schnittfläche. Zeichnung undeutlich. Die am Krenzbein beschriebenen periostalen Geschwulstbildungen setzen sich an der Wirbelsäule nach oben bis in die Gegend der Halswirbelsäule fort.

Die Leber ist relativ gross, blutarm, von hellbräunlicher Schnittfläche, auf der zahlreiche kleinste, hellgraue Herdchen hervortreten. Uebrige Bauchorgane o. B.

Auch am Schädel finden sich die an der Wirbelsäule beschriebenen periostalen Geschwulstbildungen, die stellenweise die Schädelwand völlig durchwuchert haben (siehe Abb. 4 und 5). Das Gehirn ist ziemlich blutarm, von mittlerer Konsistenz, mässig durchfeuchtet.

Histologische Organuntersuchung: Lymphdrüsen: Das ursprüngliche Strukturbild der Drüse ist vollkommen verloren gegangen, eine Trennung zwischen Pulpa und Follikel nirgends erkennbar, das Gesichtsfeld ausgefüllt von lymphatischen Elementen, die vielfach eine ähnliche Anordnung zeigen wie beim Lymphosarkom. Es sind zum Teil typische kleine Lymphozyten. Zum anderen, nicht geringen Teil handelt es sich um ziemlich grosse Zellen mit ziemlich schmalem Protoplasmasaum und grossem, hellem Kern, der ein fädig angeordnetes Chromatingerüst, zum Teil mit Verdichtungen, zeigt, welch letztere bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung dunkel auf blassblauem Grunde hervortreten. Das Chromatingerüst ist bei Giemsafärbung dunkel, Grund hell, wasserblau. Der Protoplasmasaum zeigt einen leichten Stich ins Violette. Die Drüsenkapsel bildet keineswegs eine scharfe Grenze, sondern ist leicht von lymphatischen Elementen durchsetzt. Milz: Trabekelzeichnung erhalten, Follikelzeichnung verwischt, durch gleichmässiges lymphatisches Gewebe ersetzt. Zellen sind im allgemeinen einheitlich wie in der Lymphdrüse; jedoch überwiegend kleinzellig, doch fehlen auch einzelne grosse Formen hier nicht. Leber: Es findet sich überall interazinöse rundliche Lymphombildung, bei denen die grossen Zellformen in ziemlich auffallender Weise hervortreten. Nieren: Entlang den geraden Harnkanälchen finden sich Züge lymphatischen Gewebes, die im grossen und ganzen den gleichen Bau aufweisen wie die Leber. Knochenmark: Normale Struktur vollständig verwischt; Gesichtsfeld durchsetzt mit lymphatischen Zellen, bei denen die grossen — oben bei Lymphdrüsen genauer beschriebenen — Zellen weitaus überwiegen. Die normalen Knochenmarkselemente (Erythrozyten, sichere myeloische Elemente) treten sehr zurück.

Die oben erwähnte, makroskopisch etwas grünlich aussehende Drüse zeigt sich bei histologischer Untersuchung als grösstenteils aus nekrotisiertem Zellmaterial bestehend.

Die histologische Untersuchung des Tumors des Schädeldaches ergibt, dass das Gewebe sich zusammensetzt aus dicht gelagerten lymphatischen Zellen und im einzelnen völlig gleiche Struktur zeigt, wie sie oben bei der Lymphdrüse beschrieben ist.

Somit handelt es sich bei dem beschriebenen Falle zweifellos um eine chronisch verlaufende, lymphatische Pseudoleukämie, welche partiell zu malignen Wucherungen des lymphatischen Gewebes geführt hat. Für die Diagnose einer echten leukämischen Erkrankung spricht wohl mit Sicherheit besonders die weitgehende Generalisierung der lymphatischen Hyperplasie und auch der Blutbefund. Interessant ist dabei der Uebergang in ein leukämisches Blutbild kurze Zeit vor dem Tode. Derartige Beobachtungen — Uebergang eines aleukämischen in ein leukämisches Blutbild kurz vor dem Tode — erwähnt auch Fraenkel, wobei er darauf hinweist, dass die Ursache für den aleukämischen Blutbefund trotz der für Leukämie charakteristischen Organveränderung, ebenso ein in manchen Fällen stattfindender Uebergang von einem aleukämischen in einen leukämischen Blutbefund und umgekehrt, noch völlig unbekannt ist. Es ist eine schon lange bekannte Tatsache, dass viele Fälle lymphatischer Leukämie makroskopisch durchaus nichts Atypisches erkennen lassen, bei genauer mikroskopischer Untersuchung doch überaus häufig eine gewisse Aggressivität des hyperplastischen Gewebes gegenüber der Nachbarschaft erkennen lassen (Fabian-Naegeli-Schatiloff, Graetz u. a.).

Nicht selten sind jedoch auch die Fälle von lymphatischer Leukämie bzw. Aleukämie, bei denen es auch zu einer makroskopisch erkennbaren Tumorbildung von durchaus aggressivem Verhalten gekommen ist. Gerade solche Fälle waren es ja, welche Sternberg zur Aufstellung des Begriffes der Leukosarkomatose veranlassten.

Zahlreiche Publikationen derartiger Fälle liegen in der Literatur bereits vor. Von vielen zitiere ich hier nur die Arbeiten von Fabian und Graetz.

Es kann in manchen solchen Fällen, wie Fraenkel betont, eine Entscheidung zwischen Aleukämie und Lymphosarkomatose unmöglich sein.

Beitzke (12) sagt: „Es bestehen nicht prinzipielle, sondern nur graduelle Unterschiede zwischen Lymphosarkom und den aleukämischen Lymphomen der Pseudoleukämie.

Auch Pappenheim spricht davon, dass Uebergänge zwischen einfacher maligner Hyperplasie und extremer Lymphosarkomatose vorkommen. In anderen Fällen spricht er von einer Kombination der malignen Hyperplasie mit Lymphosarkombildung, bezw. von Uebergang der einen Erkrankung in die andere.

In unserem Falle tritt sehr hervor die ausgedehnte Infiltration des Periostes mit Uebergang auf das Knochengewebe.

Beteiligung des Periostes bei derartigen Fällen ist schon mehrfach beschrieben, so z. B. von M. B. Schmidt (13).

Ganz besonders bemerkenswert ist bei unserem Fall die ausgedehnte Beteiligung des Skelettes und ihre Darstellung im Röntgenogramm. Irgendwelche typischen Unterschiede, welche eine Differentialdiagnose gegenüber Knochenkarzinose möglich machen, sind aus den reproduzierten Röntgenogrammen nicht zu entnehmen. Die schmerzstillende Wirkung der Röntgenstrahlung ist nach keiner Richtung hin differentialdiagnostisch zu verwerten, da bekanntlich auch bei malignen Knochentumoren schon allein durch die entspannende Einwirkung Schmerzlinderung fast regelmässig erzielt wird.

In sehr eklatanter Weise prägt sich der maligne, aggressive Charakter der lymphatischen Wucherung dieses Falles auch in den beiden eigenartig symmetrisch angeordneten Tumoren des Schädeldaches aus, welche ja das knöcherne Schädeldach in seiner ganzen Dicke völlig durchwuchern (vgl. Textabb.).

Aus der Literatur möchten wir zu diesem Falle eine kürzlich von Pförringer (14) beschriebene Beobachtung zitieren; bei dem betreffenden Falle war es nach mehrjährigem Verlauf einer lymphatischen Leukämie zu tumorartigen, zu Spontanfrakturen führenden lymphosarkomatösen Auftreibungen und Durchwucherungen verschiedener Skelettteile gekommen. (Es scheint dies, soweit wir die Literatur übersehen, der bisher einzige Fall zu sein, von dem Röntgenbilder eines solchen leukämischen Tumors vorliegen).

Im Anschluss an diesen Fall sei ein ähnlicher, unseres Erachtens ebenfalls hierhergehöriger Fall beschrieben, über den ein Sektionsbefund nicht vorliegt.

Fall 3. H. S., 31jähriger Kaufmann, aufgenommen 31. 5. 1915.

Anamnese: Familienanamnese o. B. Patient selbst hatte als Kind Krämpfe, war stets schwächlich. Vor 8 Jahren Syphilis, 3 Jahre lang mit Quecksilber behandelt. Vor 2 Jahren wieder Behandlung mit Salvarsan und Quecksilber. Vor 2 Jahren Mittelohrentzündung. Im Sommer vorigen Jahres traten Schwellungen am Halse auf, die zeitweilig wieder zurückgingen. Es bestand allgemeine Schwäche und Schlaflosigkeit. Januar 1915 vorübergehend abendliche Schüttelfröste mit vorübergehender Wiederanschwellung der Halsdrüsen. Seit Anfang März dauernd schlechtes Befinden, allgemeine Mattigkeit, Fieber. Anfang April wurde er trotz Fiebers beim Landsturm eingezogen, nach acht Tagen wieder entlassen. Seit Ende April ist er wieder bettlägerig. Jetzt allgemeine Mattigkeit, Appetitlosigkeit, etwas Husten und etwas Auswurf, Gefühl von Völle im Leibe, starkes Nasenbluten, welches Tamponade erforderlich machte.

Befund: Ziemlich kleiner Mann in mässigem Ernährungszustand. Wird in sehr schwerem Zustande eingeliefert: Hochgradige Blässe, sehr elendes Aussehen, oberflächliche, beschleunigte Atmung. Temperatur 38,8°. An beiden Oberschenkeln, Bauch und Rücken bräunlich pigmentierte Stellen. (Reste von Blutungen.) Pupillen reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Augenhintergrund: Rechts Blutung neben der Papille. Mund und Halsorgane: Tonsille o. B. Kehlkopfuntersuchung o. B. Nase: Mit blutgetränkten Tampons ausgestopft. An der rechten Halsseite kleinfaustgrosses Drüsenpaket von mittlerer Konsistenz, wenig verschieblich, etwas druckempfindlich. Herz: Absolute Dämpfung von Lunge überlagert.

Relative Dämpfung nicht verbreitert. Töne o. B. Puls stark beschleunigt, um 120, regelmässig. Blutdruck nach Deneke 100/55. Lungen: Grenzen an normaler Stelle, verschieblich. Hinten unten beiderseits unbestimmtes Atmen mit kleinblasigen inspiratorischen Rasselgeräuschen. Im übrigen o. B. Atmungsfrequenz 30—40. Abdomen: In der Nabelgegend in der Tiefe eine Resistenz fühlbar (Drüse?). Milz deutlich vergrössert, nach unten nicht genau abgrenzbar. Leber etwas vergrössert. Reflexe o. B. Urin enthält Eiweiss in geringen Mengen, ist frei von Zucker. Urinmengen ausreichend, bis 1600. Urinsediment: Leukozyten, Epithelien, Erythrozyten in mässiger Menge.

Blutbefund: Hämoglobingehalt nach Sahli 45 pCt. Erythrozyten 2 200 000, Leukozyten 8800: 54,5 pCt. polynukleäre Leukozyten, 39,5 pCt. Lymphozyten, 2 pCt. Mononukleäre, 3,5 pCt. Uebergangsformen, 0,5 pCt. eosinophile Leukozyten. Bakteriologische Blutuntersuchung ergibt negatives Resultat. Widal auf Typhus und Paratyphus negativ, Wassermann'sche Reaktion im Blut negativ. Gallenfarbstoff im Serum negativ.

Diagnose; Pseudoleukämie mit hämorrhagischer Diathese.

Behandlung: Injektion von Solut. natrii arsenicosi 1 proz., jeden 3. bis 8. Tag 1 ccm.

Verlauf: Bis zum 5. 6. ausgesprochene Kontinua bis 40,2°, Puls 120/130. Ab 6. 6. vorübergehender Abfall der Temperatur bis 37,4°. Ab 7. 6. bis 23. 6. dauernd etwas unregelmässiges Fieber bis 39,8°.

Erneute bakteriologische Blutuntersuchung am 5. 6. und Widal auf Typhus ergibt wieder negatives Resultat. Puls- und Atemfrequenz bleiben dauernd hoch.

Ophthalmoskopische Untersuchung ergibt ein Zurückgehen der Augenhintergrundsblutung. Später (25. 6.) ein kleines Exsudat im Augenhintergrund rechts, neben einer Arterie.

7. 6. Ponndorf'sche Tuberkulinreaktion negativ.

12. 6. Blutuntersuchung: Hämoglobin nach Sahli 40 pCt., Leukozyten 8000.

Röntgenuntersuchung am 14. 6. ergibt erhebliche Verdichtung des rechten Hilus. Verdacht auf Drüsen.

Beginn der Röntgenbestrahlung. Vom 14. 6. bis 28. 6. 1915 Tiefenbestrahlung der Milz von 7 Feldern aus, pro Feld 40 x unter 4 mm Filter.

Ab 24. 6. Abfall der Temperatur, zunächst noch remittierendes Fieber mit gelegentlichen abendlichen Steigerungen bis 38,4° auch 39°. Allgemeinbefinden wesentlich besser. Die Atembeschwerden lassen nach, die Spannung des Leibes wird geringer, Milz kleiner.

Vom 29. 6. bis 7. 7. 1915 Bestrahlung der rechten Halsseite vierfeldrig pro Feld 40 x unter 4 mm Filter.

25. 6. Blutuntersuchung: Hämoglobin nach Sahli 55 pCt. Erythrozyten 3000000, Leukozyten 6000. Langsam weitergehende Besserung des Befindens. Lungen frei.

5. 7. Plötzlich auftretende heftige, ziehende Schmerzen in der Kreuzbeingegend beiderseits ohne nachweisbaren objektiven Befund.

9. 7. Blutuntersuchung: Hämoglobin nach Sahli 65 pCt. Erythrozyten 3 400 000, Leukozyten 7700. 44 pCt. polynukleäre Leukozyten, 10 pCt. grosse Lymphozyten, 37 pCt. kleine Lymphozyten, 1 pCt. eosinophile Leukozyten, 2 pCt. Mononukleäre, 1 pCt. Uebergangsformen, 5 pCt. Reizformen.

Vom 14. 7. bis 22. 7. 1915 Bestrahlung der Röhrenknochen und zwar beider Unterschenkel, beider Arme und des Brustbeines, je 20 x unter 4 mm Filter.

24. 7. Blutuntersuchung: Hämoglobin nach Sali 80 pCt., Leukozyten 13600.

Ab 30. 7. dauernde völlige Fieberfreiheit. Gutes Befinden. Die zuletzt nicht mehr fühlbare Milz ist jetzt unter dem Rippenbogen wieder palpabel. Es wird daher mit der Tiefenbestrahlung der Milz begonnen und zwar von 6 Einfallspforten aus. Vom 31. 7. bis 14. 8. 1915 werden pro Feld 40 x appliziert.

17. 8. Blutuntersuchung: Hämoglobin nach Sahli 85 pCt. Erythrozyten 4 000 000, Leukozyten 3600. Sehr erheblicher Rückgang der Drüsenschwellungen. Gewichtszunahme 5 kg. Sehr gutes Allgemeinbefinden. Pat. ist dauernd ausser Bett. Milz nicht palpabel.

20. 8. gebessert entlassen. Remittierende Behandlung beabsichtigt.

Wiederaufnahme am 26. 10. Pat. hat sich während der ganzen Zeit äusserst wohl gefühlt. Seit einer Woche heftige Schmerzen in der Kreuzbeingegend und Beckengegend.

Befund: Frisches Aussehen. Körpertemperatur normal. Milz nicht nachweisbar vergrössert. Keine Drüsenschwellungen. Augenhintergrund o. B. Lungen: Ueber beiden Unterlappen etwas bronchitische Geräusche. Röntgenuntersuchung der Brustorgane: Hilus jetzt normal. In den Spitzen beiderseits leicht verstärkte Lungenzeichnung. Muskulatur des rechten Beines etwas atrophisch. Reflexe und Sensibilität o. B. Skelett nicht klopfempfindlich. Wirbelsäule frei beweglich. Rektaluntersuchung o. B. Röntgenuntersuchung der Lendenwirbelsäule, des Beckens und des Kreuzbeines und des rechten Hüftgelenkes ergibt keine Skelettveränderung. Klagt dauernd über heftige Schmerzen in der rechten Beckenhälfte, in das rechte Bein ausstrahlend. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Vermehrte Urobilin- und Urobilinogenausscheidung. Im Urinsediment vorübergehend vereinzelte Erythrozyten und Epithelien.

Blutuntersuchung: Hämoglobingehalt nach Sahli 80 pCt. Erythrozyten 4000000, Leukozyten 9800: 71 pCt. polynukleäre Leukozyten, 10 pCt. grosse Lymphozyten. 12 pCt. kleine Lymphozyten, 4 pCt. eosinophile Leukozyten, 2 pCt. Mononukleäre, 1 pCt. Uebergangsformen. Wassermann'sche Reaktion im Blutserum negativ. Gallenfarbstoff nachweisbar. Tuberkulin-Hautreaktion nach Pirquet negativ.

9. 11. Da ein objektiver Befund für die äusserst heftigen Schmerzen nicht erhoben werden kann, jedoch an die Möglichkeit pseudoleukämischer Infiltrate als Ursache derselben gedacht wird, Röntgenbestrahlung des Beckens. Vom 9. 11. bis 16. 12. 1915 wird die rechte und linke Beckengegend beiderseits von vorn und von hinten je vierfeldrig und ebenso die linke Halsseite vierfeldrig unter 4 mm Filter bestrahlt, pro Feld 40 x. Sehr bald ausgesprochene Besserung der Schmerzen. Ausserdem Arsen per os.

12. 11. Temperaturanstieg bis 38,4°, infiltrativer Prozess geringer Ausdehnung im linken Unterlappen. Tuberkelbazillen im Sputum nicht nachweisbar. Im Urin vorübergehend Staphylokokken. Tuberkelbazillen im Urin nicht nachweisbar.

In der Folgezeit bis zum 8. 12. häufige abendliche Temperatursteigerungen (bis 38,4°).

Ab 8. 12. dauernd normale Temperatur.

10. 12. Die Schmerzen in der Beckengegend und in den Beinen haben in den letzten Tagen vollständig aufgehört, dagegen bestehen seit einigen Tagen allmählich zunehmende Schmerzen zwischen den Schulterblättern. Es findet sich eine Druckempfindlichkeit in der Gegend des 4.—5. Brustwirbeldornfortsatzes. Dort auch geringer Stauchungsschmerz.

Röntgenuntersuchuug des Brustwirbelskelettes: Wie die Reproduktion in Taf. II Abb. 5 erkennen lässt, fehlt die typische Zeichnung der linken Bogenwurzel des 5. Brustwirbelkörpers. Der Bogenschatten ist zum Teil verschwunden und verwaschen. Ausserdem findet sich ein abnormer Schatten um die Wirbelkörper 4 und 5 herum, der einem Weichteiltumor (Drüse, Tumor, Abszess) entsprechen könnte.

Ponndorf'sche Tuberkulin-Hautreaktion jetzt schwach positiv.

21. 12. Blutuntersuchung: Hämoglobin nach Sahli 80 pCt. Erythrozyten 4 800 000, Leukozyten 4200: 70 pCt. polynukleäre Leukozyten, 12 pCt. grosse Lymphozyten, 14,5 pCt. kleine Lymphozyten. 2 pCt. eosinophile Leukozyten, 1 pCt. Mononukleäre. 0,5 pCt. Mastzellen.

Im Urin Albumosen (Devoto-Bang) nachweisbar.

Bestrahlung der Brustwirbelsäule. Vom 21. bis 30. 12. 1915 Bestrahlung der Brustwirbelsäule vom Rücken her in Höhe des 5. Brustwirbels, vierfeldrig pro Feld 40 x unter 4 mm Filter.

Sehr bald völliges Zurückgehen der Schmerzen bei gutem Allgemeinbefinden. Es findet sich noch eine leichte Druckempfindlichkeit der Gegend des 4. und 5. Brustwirbeldornfortsatzes.

4. 1. 1916 entlassen.

Wiederaufnahme am 1. 2. 1916 zur Bestrahlung. Temperatur im allgemeinen normal, einmal Steigerung bis 37,6°. Gutes Befinden, nur noch gelegentlich Schmerzen in der oberen Rückengegend.

Befund: Druckempfindlichkeit der Gegend des 4. und 5. Brustwirbeldornfortsatzes. Röntgenuntersuchung: Am Bogen des 5. Brustwirbels unveränderter Befund. Die an allen Wirbeln deutlich erkennbare ovale Projektion der Bogenwurzel ist auch jetzt am 5. Brustwirbelkörper linkerseits trotz mehrerer Kontrollaufnahmen nicht nachnachweisbar. Ausserdem findet sich jetzt an der 5. Rippe, und zwar vom Köpfchen bis über das Tuberculum costae hinaus, eine Knocheneinschmelzung, die ihrer Form nach an multilokuläre Zystenbildung erinnert. Die Kontur der Rippe ist nicht aufgetrieben (cf. Taf. II, Abb. 6). Urin: Devoto-Bang. Albumosen nachweisbar. Blutuntersuchung: Hämoglobin nach Sahli 90 pCt. Erythrozyten 5 000 000. Leukozyten 3800—5000.

Behandlung: Arsen und Röntgenbestrahlung. Vom 5. 2. bis 9. 2. 1916 wird der Rücken zweifeldrig unter 4 mm Filter, pro Feld 40 x, bestrahlt.

9. 2. 1916. Entlassen.

Wiederaufnahme am 8. 4. 1916. Gutes Befinden. Normale Temperatur. An der rechten Halsseite einige bis bohnengrosse derbe Drüsen. Milz nicht vergrössert.

Ophthalmoskopischer Befund normal.

Ganz leichte Druckempfindlichkeit in der Gegend des 4. und 5. Brustwirbeldornfortsatzes.

Röntgenbefund: Aufhellung der 5. Rippe ist fast nicht mehr nachweisbar. Der bis dahin fehlende Schatten der linken Radix des 5. Brustwirbels ist jetzt deutlich zu erkennen (Taf. II, Abb. 7).

Brustdrüsen: Es findet sich eine derbe Infiltration der Mammae in der Umgebung der Brustwarzen beiderseits, rechts etwas mehr als links. Dieselben sind etwas druckempfindlich. Auf Druck entleert sich ein wässeriges Sekret aus der Mamille. (Nach Angabe des Patienten ist die Veränderung in allerletzter Zeit aufgetreten.)

Probeexzision auf der rechten Mamma. Bei der mikroskopischen Untersuchung bestand das exzidierte Stück in der Hauptsache aus Bindegewebe, dazwischen adenomartig durchwuchertes Drüsengewebe.

Behandlung: Bestrahlung. Vom 11. 4. bis 20. 4. 1916 wird der Rücken wiederum vierfeldrig tiefenbestrahlt. Ausserdem werden auf beide Mammae je 40 x unter 4 mm Filter appliziert.

20. 4. Entlassen.

Wiederaufnahme am 30. 5. Es bestehen jetzt ziehende Schmerzen im rechten Oberarm, in geringem Grade auch im Becken.

Befund: Normale Temperatur.

Blutuntersuchung: Hämoglobin nach Sahli 67 pCt. Erythrozyten 4400000. Leukozyten 9000: polynukleäre Leukozyten 65 pCt., grosse Lymphozyten 6 pCt., kleine Lymphozyten 27 pCt., Mononukleäre 2 pCt., Uebergangsformen 2 pCt. Allgemeinbefinden durch die Schmerzen erheblich gestört. Drüsenschwellungen mässigen Grades an der rechten Halsseite. Milz unter dem linken Rippenbogen eben fühlbar. Leber etwas vergrössert. Mamillen: noch kleine Infiltration. Brustwirbelsäule nicht druck-

empfindlich. Geringe Druckempfindlichkeit der rechten Darmbeinschaufel. Rechtes Schultergelenk frei beweglich.

Röntgenbefund: Am 5. Brustwirbel jetzt kein Befund, ebensowenig an den Darmbeinschaufeln. Dagegen findet sich im rechten Oberarmkopf und zwar unterhalb des Tuberculum majus und in Höhe des Tuberculum minus eine annähernd dreieckige erhebliche Aufhellung der Knochenstruktur; die Knochenbälkchen sind stellenweise vollkommen eingeschmolzen. Nach aussen hin reicht die Aufhellung bis dicht an die Kortikalis heran, während sie nach oben und hinten ziemlich diffus verstreicht (vgl. Taf. III, Abb. 8).

Behandlung: Bestrahlung. Vom 2. 6. bis 8. 6. 1916 wird die rechte Schulter zweifeldrig von vorn und von der Seite und die rechte und linke Beckenschaufel je einfeldrig pro Feld 40 x unter 4 mm Filter tiefenbestrahlt.

Wiederaufnahme am 1. 8. 1916. In der letzten Zeit Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Wieder heftige Schmerzen in der Beckengegend, besonders rechts.

Befund: Mässiger Ernährungszustand, ziemlich elendes Aussehen. Rechts am Halse unter dem Sternokleido gut pflaumengrosses Drüsenpaket. In der rechten Supraklavikulargrube einige bohnengrosse, in der linken Achselhöhle eine etwa haselnussgrosse Drüse. Beiderseits mehrere bohnengrosse Inguinaldrüsen. Milz überragt den linken Rippenbogen etwa handbreit. Leber nicht nachweisbar vergrössert. Bauch etwas vorgewölbt. Lungen: Geringer Katarrh über beiden Unterlappen. Urin: Spur Eiweiss. Diazo negativ. Indikan negativ. Etwas vermehrte Urobilinausscheidung. Augenhintergrund o. B. Infiltrate der Mamillen nicht mehr nachweisbar, nur noch etwas narbiges Gewebe. Temperatur erhöht, zwischen 37 und 38,7^{0}.

Blutbefund: Hämoglobin nach Sahli 76 pCt. Erythrozyten 3800000, Leukozyten 9600: polynukleäre Leukozyten 67 pCt., grosse Lymphozyten 4 pCt., kleine Lymphozyten 19 pCt., eosinophile Leukozyten 4 pCt., Mononukleäre 1 pCt., Uebergangsformen 3 pCt., Riederformen (Lymphozyten) 2 pCt., ganz vereinzelt Myelozyten, polychromatophile Erythrozyten, getüpfelte Erythrozyten. Bakteriologische Blutuntersuchung steril. Reststickstoffgehalt 42 mg in 100 ccm, Harnsäure 7,2 mg in 100 ccm. Blutzucker 0,16 pCt.

Stuhl frei von Blut. Magenchemismus nach Probefrühstück: Freie Salzsäure 11, Gesamtazidität 34, Lab, Pepsin in normaler Menge, Milchsäure negativ, Blut negativ.

Röntgenuntersuchung: Brustskelett o. B. Schulterskelett status idem. Die Aufhellung ist noch fast unverändert nachweisbar.

Behandlung: Bestrahlung. Vom 4. 8. bis 12. 8. 1916 wird die linke Halsseite zweifeldrig pro Feld mit 30 x, die rechte und linke Beckengegend vierfeldrig tiefenbestrahlt. Es werden pro Sitzung und pro Feld 30 x unter 4 mm Filter appliziert. Auf die Milz wird von 2 Pforten aus je eine Bestrahlung von 30 x appliziert. Arsen per os. Schmerzen lassen nach. Halsdrüsen beträchtlich zurückgegangen. Milz noch vergrössert.

Wiederaufnahme am 7. 12. 1916. Febrile Temperaturen bis 37,8^{0}. Klagt noch über lahmes Gefühl im Arm, zeitweise in die linke Schulter ziehend.

Befund: Milz bei Inspiration eben palpabel. In der rechten Supraklavikulargrube einige erbsengrosse, derbe Drüsen. Röntgenaufnahme der Schulter: Leichte Aufhellung im Kopf unterhalb des Tuberculum majus gegen die letzte Aufnahme deutlich geringer geworden. Hilus gegen die letzte Aufnahme unverändert.

Behandlung: Bestrahlung. Vom 11. 12. bis 23. 12. 1916 wird die rechte Schulter und die Milz, letztere sechsfeldrig, bestrahlt, pro Feld 40 x unter 4 mm Filter.

Wiederaufnahme am 4. 5 1917. Pat. hat in der letzten Zeit wieder ziehende Schmerzen im Rücken und in der Beckengegend, auch waren jetzt schon wieder im Rückgang befindliche Drüsenpakete in den Achselhöhlen aufgetreten. Bis vor 6 Wochen war noch gelegentlich Arsen gegeben; in letzter Zeit keine Behandlung. Klagt in der letzten Zeit beim Atmen über Stiche in der rechten Brustseite.

Befund: In der rechten Supraklavikulargrube etwa wallnussgrosses Drüsenpaket, in der rechten Achselhöhle tauben- bis hühnereigrosses, ziemlich derbes, in der linken Achselhöhle haselnussgrosses Drüsenpaket. Drüsenpakete sind gegen die umgebenden Weichteile überall gut verschieblich. Rechte Kubitaldrüse klein-erbsengross. Lungen: Ueber beiden Unterlappen Katarrh. Rechtsseitige trockene Pleuritis. Milz überragt den linken Rippenbogen bei Inspiration um etwa 2 Querfinger. Keine Druckempfindlichkeit im Bereich der Brustwirbelsäule, ebensowenig der Lendenwirbelsäule oder der Beckengegend. Wirbelsäule und Extremitäten frei beweglich. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Diazo 0. Keine erhöhte Urobilinausscheidung. Albumosen nach Devoto-Bang bei mehrmaligen Untersuchungen nur einmal vorübergehend nachweisbar.

Blutbefund: Hämoglobingehalt 71 pCt. Erythrozyten 4260000, Leukozyten 5200: Polynukleäre Leukozyten 74 pCt., grosse Lymphozyten 6 pCt., kleine Lymphozyten 12 pCt, Eosinophile 2 pCt., Mononukleäre 3 pCt., Uebergangsformen 3 pCt. Bakteriologische Untersuchung ergibt negatives Resultat. Wassermann'sche Reaktion im Blut negativ. Reststickstoffgehalt 101 mg in 100 ccm. Derselbe setzt sich zusammen aus 40 pCt. Harnstoff, 60 pCt. Aminosäurenstickstoff. Harnsäure 8 mg (stark erhöht). Es besteht dauernd remittierendes Fieber bis 39,2°.

Am 8. 5. vorgenommene röntgenologische Untersuchung lässt im Bereich des Hilus keinen nennenswerten pathologischen Befund erkennen. Drüsenpakete sind nicht vorhanden. Die Untersuchung der rechten Beckenschaufel und Hüftgegend zeigt am Skelett keine Abweichung von der Norm. Die seinerzeit nachgewiesene herdförmige starke Aufhellung am rechten Schulterkopf ist jetzt nicht mehr nachweisbar. Am Kreuzbein und an der Lendenswirbelsäule findet sich kein abnormer Knochenbefund. Eine Aufnahme der Brustwirbelsäule lässt durchaus normale Verhältnisse erkennen. Die Wurzel des linken 5. Bogens kommt deutlich zur Darstellung. Die Struktur an der 5. linken Rippe hinten ist wieder durchaus normal.

Am 9. 5. 1917 Exstirpation einer Drüse aus der rechten Supraklavikulargrube. Die histologische Untersuchung ergibt: Am Rand der Drüse ist lymphatisches Gewebe erhalten. Im übrigen ist dieselbe zum grössten Teil durch ein Gewebe ersetzt, welches den Charakter eines älteren Granulationsgewebes hat. Es enthält in der Hauptsache Fibroblasten, zwischen denen einzelne Lymphozyten eingestreut sind. Vereinzelt finden sich riesenzellenartige Gebilde, welche etwas an die grosse Zellen des Morbus Hodgkin erinnern. Es fehlt aber völlig Eosinophilie in den nekrotischen Partien. Es handelt sich um einen älteren Prozess im Sinne einer Fibroadenie (man muss in Betracht ziehen, dass die Stelle früher bestrahlt wurde).

Behandlung: Solarson-Injektionen und Röntgenbestrahlung.

Pat. ist zurzeit noch in Behandlung. Das Befinden hat sich gebessert, insbesondere haben die Schmerzen völlig nachgelassen. Die Temperatur ist abgefallen[1]).

---

1) Im August 1917 kam Pat. wieder zur Aufnahme, klagte über heftigste Schmerzen in der rechten, unteren Rückenseite.

Befund: Ausgesprochene Druckempfindlichkeit der 11. rechten Rippe. Die Röntgenuntersuchung ergab: Knochendefekt (Einschmelzung) am Köpfchen und Hals der 11. rechten Rippe, sowie am rechten Bogen und Körper des Brustwirbels. Grosser Weichteilschatten rechts vom 10. und 11. Brustwirbel.

Blutbefund: 82 pCt. Hämoglobin. 4200000 Erythrozyten, 4200 Leukozyten: Polynukleäre 61,5 pCt., grosse Lymphozyten 3 pCt., kleine Lymphozyten 27,5 pCt., Eosinophile 1,5 pCt., Mononukleäre 3 pCt., Uebergangsformen 3,5 pCt. Die grossen Lymphozyten haben zum Teil einen hellen Kern (May-Grünwald-Giemsa-Färbung). Die kleinen zeigen zum Teil etwas gelappten, ausgebuchteten Kern.

Auf Röntgenbestrahlung wiederum sehr promptes Nachlassen der Schmerzen.

Bei dem beschriebenen Falle scheint uns die Diagnose einer lymphatischen Pseudoleukämie durchaus gerechtfertigt. Wir möchten sie inbesondere stützen auf die, soweit klinisch feststellbar, weitgehend generalisierte Beteiligung der lymphatischen Organe, die anfangs bestehende hämorrhagische Diathese und den Blutbefund.

Auch die Analogie mit dem vorherigen Fall spricht wohl für diese Annahme. Die erwähnte histologische Untersuchung der exzidierten Drüse ergab ja leider, wie wir sahen, kein sicheres Resultat und liess Hodgkin'sche Krankheit jedenfalls nicht ausschliessen, doch scheint uns zu Gunsten der Annahme einer lymphatisch-leukämischen Erkrankung gegenüber Hodgkin der oben skizzierte klinische Befund zu sprechen, wobei wir besonders die hämorrhagische Diathese hervorheben möchten, die nach Naegeli beim malignen Granulom im Gegensatz zum Lymphozytom nicht beobachtet wird. Im gleichen Sinne ist auch das Fehlen der Diazo-Reaktion zu verwerten, vielleicht auch das erwähnte Infiltrat der Mamma.

Auch für diesen Fall gilt das für den vorigen Gesagte. Es ist auch hier besonders bemerkenswert das Befallensein des Skelettsystems von der — röntgenologisch nachgewiesenen — Tumorbildung, welche im Röntgenbild als Einschmelzung und Knochenherdbildung imponiert und nach dem Röntgenogramm allein von echtem malignem Tumor kaum zu unterscheiden sein dürfte.

Bemerkenswert ist die ausserordentlich günstige Beeinflussung der Schmerzen durch die Röntgen-Arsen-Therapie und die auffallende Reparation der befallenen Knochenpartien, durch welche auch die feinere Knochenstruktur wieder vollkommen hergestellt erscheint.

Nach dem Gesagten und der Analogie mit dem beschriebenen Falle ist dieser Knochenprozess als verursacht durch aggressive Wucherung des lymphatisch-leukämischen Gewebes aufzufassen[1]).

Fall 4. E. S., 21jährige Ingenieurstochter. Aufgenommen am 3. 2. 1915.

Anamnese: Familienanamnese o. B. Pat. selbst hatte im Alter von 12 Jahren Scharlach. 1911 Gravidität durchgemacht (Zwillinge). Herbst 1912 Erkrankung mit Bronchialkatarrh, Gelbsucht. November 1912 Leukämie festgestellt. Zuerst mit Arsen ohne wesentlichen Erfolg behandelt.

Am 9. 7. 1913 Röntgenbehandlung im Krankenhaus Bethanien. 48 Bestrahlungen in 5 Serien. (Damaliger Blutbefund 30 pCt. Hämoglobin. 280 000 Leukozyten. Länge der Milz 42 cm. Wesentliche Besserung. 14. 1. 1914 3900 Leukozyten. Milz nicht mehr fühlbar.) In der letzten Zeit wieder allmähliche Verschlechterung des Befindens.

Befund: Mittelgrosse Pat. in gutem Ernährungszustand. Frische Gesichtsfarbe. Körperlänge 1,71, Körpergewicht 65,5 kg. Temperatur normal, keine Drüsenschwellungen. Nervensystem o. B. Augenhintergrund o. B. Mund- und Halsorgane o. B. Herz: Unreinheit des 1. Tones an der Spitze, im übrigen o. B. Lungen o. B. Abdomen: An der Haut zahlreiche alte Striae. Milz erheblich vergrössert, von derber

---

1) Bei der Korrektur: Pat. starb 1. 5. 1918. Leider wurde die Sektion verweigert.

Konsistenz, reicht bis 2 Querfinger unterhalb des Nabels, nach rechts bis 1—2 Querfinger über die Mittellinie. Urin: Frei von Eiweiss und Zucker. Urobilinausscheidung nicht erhöht. Stuhl bei fleischfreier Diät frei von Blut.

Blutuntersuchung: Hämoglobingehalt nach Sahli 65 pCt. Erythrozyten 3760000, Leukozyten 168000. Histologische Blutuntersuchung: 60,5 pCt. Polynukleäre, 4 pCt. grosse Lymphozyten, 1,5 pCt. eosinophile Leukozyten, 0,5 pCt. mononukleäre Zellen, 17 pCt. Myelozyten, 12 pCt. Metamyelozyten, 1,5 pCt. eosinophile Myelozyten, 1 pCt. Mastmyelozyten, 2 pCt. Myeloblasten. Unter den Erythrozyten ganz vereinzelt Normoblasten. Wassermann'sche Reaktion im Blut negativ.

Diagnose: Chronische myeloische Leukämie.

Behandlung: Röntgenbestrahlung. Vom 15. 2. bis 3. 3. 1915 wird die Milz von 6 Feldern aus und zwar 4 vorn und 2 hinten unter 4 mm Filter tiefenbestrahlt, pro Feld 35—40 x. Arsen per os.

Im weiteren Verlauf dauernd gutes Befinden. Gelegentlich subfebrile Temperatursteigerungen, bis 37,5 ^{0}.

3. 3. Milz bedeutend verkleinert, tritt handbreit von der Mittellinie nach links zurück, reicht im Längsdurchmesser bis etwa 3 Querfinger oberhalb des Nabels; ist im ganzen bedeutend weicher geworden. Bis zur nächsten Röntgenbestrahlung entlassen.

10. 3. Nachuntersuchung des Blutes: Erythrozyten 4890000, Leukozyten 22400. Pat. hat sich der angeordneten weiteren Röntgenbehandlung entzogen und kommt erst wieder am 15. 10. 1915 zur Aufnahme. In den letzten Monaten waren rheumatische Beschwerden in Armen und im rechten Knie- und Hüftgelenk aufgetreten. Vor 7 Wochen bei therapeutischer Wärme-Applikation schwere Verbrennung am rechten Bein. Seitdem bettlägerig. In der letzten Zeit Herzklopfen und Mattigkeit.

Befund: Verhältnismässig auffallend frische Gesichtsfarbe. Sehr mässiger Ernährungszustand. Temperatur 39,8 ^{0}. Inguinaldrüsen zeigen bis bohnengrosse Schwellung von derber Konsistenz. Milz sehr stark vergrössert, reicht nach unten bis handbreit oberhalb der Symphyse, nach rechts bis 3 Querfinger rechts von der Mittellinie, füllt die ganze linke Seite des Abdomens aus. An der 5. Rippe findet sich im Bereich der vorderen Brustwand eine Verdickung von derber Konsistenz und geringer Druckempfindlichkeit. Die Haut ist darüber frei verschlieblich, nicht gerötet. An der rechten Wade eine ziemlich grosse, granulierende Wunde mit glatten Rändern.

Blutbefund: Hämoglobingehalt nach Sahli 57 pCt. Erythrozyten 4000000. Leukozyten 22000. Histologische Blutuntersuchung: 73,5 pCt. Polynukleäre, 1,5 pCt. grosse Lymphozyten, 2,5 pCt. eosinophile Leukozyten, 2,5 pCt. Mastzellen, 14,5 pCt. Myelozyten, 4 pCt. Metamyelozyten, 0,5 pCt. eosinophile Myelozyten, 1 pCt. Myeloblasten. Unter den Erythrozyten ganz vereinzelt Normoblasten. Wassermann'sche Reaktion im Blut negativ. Reststickstoffgehalt des Blutes 29 mg in 100 ccm. Blutzucker 0,1 pCt.

Urin: Spuren von Eiweiss, frei von Zucker, gesteigerte Urobilin- bzw. Urobilinogenausscheidung.

Behandlung: Röntgenbestrahlung. Vom 8. 10. bis 13. 11. wird die Milz vorn und seitlich von 9 Feldern aus pro Feld mit 40 x tiefenbestrahlt. Die Schwellung über der 5. rechten Rippe vorn erhält von 2 Feldern aus je 40 x. Arsen per os. In den ersten Tagen remittierendes Fieber bis 38,6 ^{0}. Im weiteren Verlauf nur gelegentliche abendliche subfebrile Temperatursteigerungen.

13. 11. Allgemeinbefinden wesentlich gebessert. Milz enorm verkleinert, überragt den linken Rippenbogen nur noch um 3 Querfinger, weich, beweglich. Geschwulst an der Rippe völlig zurückgegangen.

Blutbefund: Hämoglobin nach Sahli 68 pCt. Leukozyten 3900. Histologische Blutuntersuchung: 82,5 pCt. Polynukleäre, 10,65 pCt. Lymphozyten (meist grosse),

1 pCt. eosinonphile Leukozyten, 3,65 pCt. Mastzellen, 2,2 pCt. Myelozyten. Erythrozyten zeigen mässige Anisozytose und Poikilozytose.

14. 11. Gebessert entlassen.

Wiederaufnahme am 13. 12. 1915. Es ist in der letzten Zeit Schwellung und Schmerzen in der Gegend der rechten Hüfte aufgefallen.

Befund: Ziemlich grosse Mattigkeit, schlechter Ernährungszustand. Körpergewicht 47,7 kg. Temperatur normal. Inguinaldrüsen bis bohnengross, derb. In der linken Supraklavikulargrube kleine Drüsen. Milz überragt den linken Rippenbogen um etwa 4 cm, sie erreicht nicht die Mittellinie. In der Gegend der rechten Hüfte findet sich eine von dem vorderen Teil der rechten Darmbeinschaufel ausgehende, bis in die Gegend des Trochanters reichende, fast kindskopfgrosse Geschwulst von derber Konsistenz, die nicht besonders druckempfindlich ist. Die Haut darüber ist frei verschieblich. Die alte Brandwunde am rechten Bein ist jetzt völlig überhäutet.

Blutbefund: Hämoglobin nach Sahli 70 pCt. Erythrozyten 4800000, Leukozyten 6000. Histologische Blutuntersuchung: 33 pCt. Polynukleäre, 4 pCt. grosse Lymphozyten, 11 pCt. kleine Lymphozyten, 4 pCt. Mononukleäre, 6 pCt. Uebergangsformen, 19 pCt. Myelozyten, 20 pCt. Metamyelozyten, 1 pCt. Mastmyelozyten, 2 pCt. Myeloblasten. Erythrozyten zeigen mässige Anisozytose und Poikilozytose.

Urin: Spur Eiweiss, zeigt etwas erhöhte Urobilinausscheidung. Pat. klagt über starke Schmerzen im rechten Bein.

Röntgenbefund: Das in Taf. III, Abb. 9 reproduzierte Röntgenogramm der rechten Beckengegend ergab den Befund eines grossen Knochentumors mit ausgesprochen destruktiven Veränderungen der Beckenschaufel. Die ganze rechte Beckenschaufel ist zum grossen Teil von dem Tumor ergriffen. Aussen unten fehlt in grosser Ausdehnung jede Spur von Knochenzeichnung, die Knochensubstanz ist hier hochgradig zerstört. An ihrer Stelle findet sich ein homogener, völlig strukturloser Schatten. Die Kortikalis ist durchbrochen und fehlt auf eine grosse Strecke hin gänzlich. Weiter median hin ist die Beckenschaufel in der Zeichnung zerklüftet, wabenförmig aufgehellt. Nach innen oben hin findet sich anscheinend Anhäufung neugebildeten Knochens in Form von verdichteten, halbkreisförmigen Partien.

Behandlung: Arsen per os und Röntgentherapie. Vom 21. 12. 1915 bis 24. 1. 1916 wird die rechte Hüftgegend von vorn und von hinten je in 4 Feldern, pro Feld unter 4 mm Filter mit 40 x bestrahlt.

22. 12. Urin: Keine Albumosen nach Devoto-Bang nachweisbar. Zeitweise leichte febrile Temperatursteigerungen. Ab etwa 9. 1. 1916 dauernd Fieber, zunächst remittierend, ab 18. 1. bis zum Exitus fast als Kontinua verlaufend. Steigerung der Pulsfrequenz. Die Geschwulst geht unter der Arsen-Röntgenbehandlung fast völlig zurück. Eine erneute Röntgenuntersuchung war wegen des Zustandes der Pat. nicht ausführbar.

17. 1. Blutbefund: Hämoglobin nach Sahli 40 pCt. Erythrozyten 3200000, Leukozyten 5000. Histologische Blutuntersuchung: 21 pCt. Polynukleäre, 4 pCt. grosse Lymphozyten, 3 pCt. kleine Lymphozyten, 2 pCt. eosinophile Leukozyten, 2 pCt. Mononukleäre, 3 pCt. Uebergangsformen, 11 pCt. Mastzellen, 9 pCt. Myelozyten, 20 pCt. Metamyelozyten, 19 pCt. Mastmyelozyten, 2 pCt. eosinophile Myelozyten, 4 pCt. Myeloblasten. Erythrozyten zeigen Anisozytose und Poikilozytose mässigen Grades.

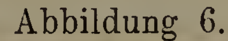
24. 1. Bakteriologische Blutuntersuchung steril. Reststickstoffgehalt des Blutes 28 mg in 100 ccm. Blutzucker 0,14 pCt.

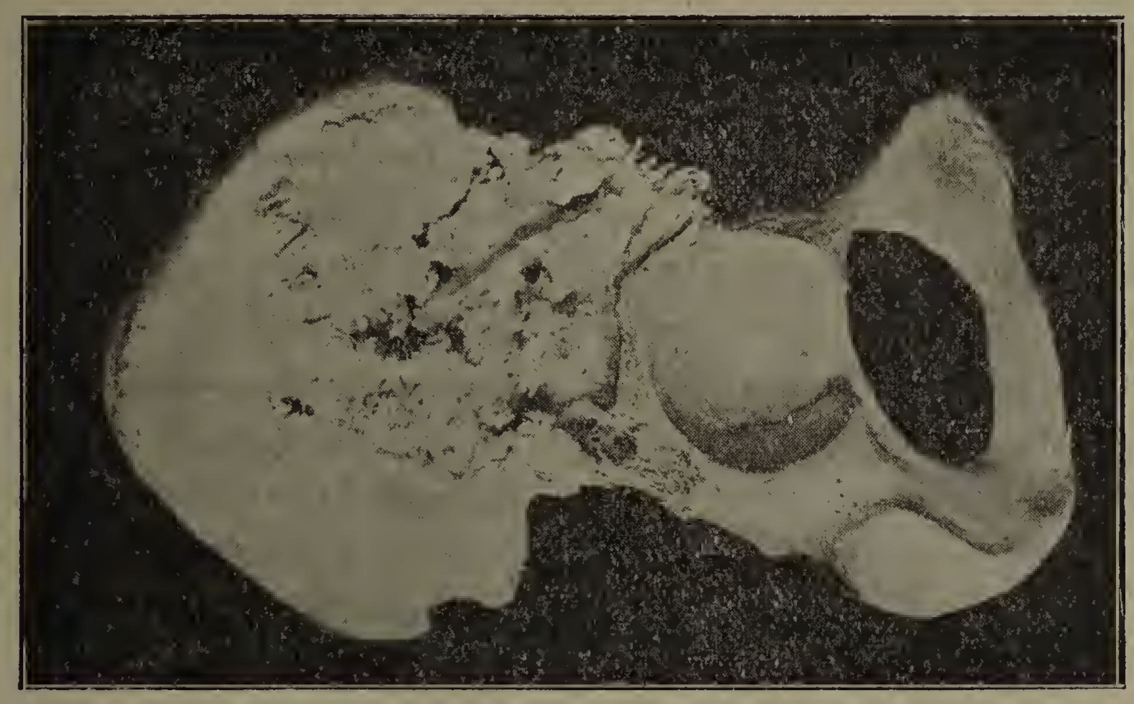
26. 1. In der letzten Zeit zunehmende Mattigkeit, schläft fast dauernd. Auffallende Steigerung der Atmungsfrequenz, dauernd um 40. Die Röntgenbehandlung muss wegen des schlechten Allgemeinbefindens ausgesetzt werden.

29. 1. Blutbefund: Hämoglobin nach Sahli 30 pCt. Leukozyten 4000. Histologische Untersuchung ergibt keine wesentliche Aenderung gegen den Befund vom 17. 1.

3. 2. Exitus.

Sektion (Prof. Dr. Fahr): Es ist nur die Sektion der Milz und des rechten Hüftgelenks gestattet. Die Milz wiegt 2000 g. Ihre Masse betragen 32:17:8 cm. Substanz ist von morscher, schmutzig-grau-bräunlicher Schnittfläche. Die Schnittfläche ist ziemlich homogen. Am oberen Pol findet sich ein haselnussgrosser, gegen die Umgebung mit scharfer Linie abgesetzter Herd, der aus eingeschmolzenen, strukturlosen grauen Massen besteht. An der rechten Beckenschaufel ist die Glutäalmuskulatur von sulzigen, hellgrauen, stellenweise schon schwieligen Massen durchsetzt. Die Beckenschaufel ist in grosser Ausdehnung zerstört, ersetzt durch fleischige, schmutzig bräunliche Massen, wobei die äussere Form der Beckenschaufel auffallend gut erhalten ist, sodass zunächst ein Knochendefekt am Os ilei weder zu sehen, noch zu palpieren war; die in Frage kommende Partie liess sich aber mit dem Messer gut schneiden. Das Knochenmark


Abbildung 6.



Mazeriertes Becken, rechte Hälfte (Fall 4).

ist von schmutzig-grauer Farbe und geleeartiger Konsistenz. Taf. III, Abb. 10 zeigt ein Röntgenogramm der herausgenommenen Becken- und Hüftgegend. Es findet sich eine sehr erhebliche Restitution des Knochens. An Stelle des grossen Defektes findet sich, zwar noch stark unregelmässiger, aber deutlicher Aufbau neuen kalkhaltigen Knochens. Aus der Tumorgegend wurde bei der Sektion ein grosses Stück herausgeschnitten, welches sich nicht genau reponieren liess, hiervon rührt der schräge, schnittförmige Strich durch die Beckenschaufel her und die Unterbrechung der äusseren Kontur.

Nach der Mazeration zeigt die rechte Beckenschaufel im ganzen ihre Gestalt und Form erhalten. Die Beckenschaufel zeigt in ihrem vorderen unteren Teil eine schwammartige Beschaffenheit, verursacht durch die Geschwulstwucherung (siehe Abb. 6).

Die histologische Organuntersuchung ergibt folgendes: Milz: Follikel sind atrophisch. Kapillaren und Bluträume sind vollgestopft mit Myelozyten und Myeloblasten, darunter viel Eosinophile und Normoblasten. Knochenmark: Zeigt ausgesprochene myeloische Umwandlung. Die histologische Untersuchung der Gewebsmassen im Bereich der rechten Beckenschaufel ergibt Granulationsgewebe, welches zum grossen Teil schon fibröse Beschaffenheit zeigt. Man sieht ziemlich zahlreiche mit Blutpigment beladene Makrophagen, ausserdem einzelne Nester von Lymphozyten und Eosinophilen.

Wir haben in diesem Falle wohl einen ganz einzigartigen Befund vor uns, wie er in der Literatur bisher unseres Wissens keine Parallele hat. Im Verlauf dieser typischen, chronischen, myeloischen Leukämie, bei welcher durch energische Röntgen- und Arsenbehandlung zunächst der Milztumor, das Blutbild und das Allgemeinbefinden sehr wesentlich beeinflusst wurden, trat, nachdem schon vorher vorübergehend ein als leukämisches Periostinfiltrat aufzufassender kleiner Tumor der Brustwand bestanden hatte, der auf Röntgenbestrahlung ebenfalls restlos zurückgegangen war, im Bereich der rechten Beckenschaufel eine riesige Geschwulst auf, die, wie zuerst röntgenologisch und später anatomisch festgestellt wurde, ganz ähnlich einem malignen Tumor unter starker Zerstörung des Knochengewebes die Beckenschaufel durchwucherte und die auch die umgebenden Weichteile in durchaus aggressiver Weise durchsetzt hatte. Auf Röntgenbestrahlung ging sie sehr rasch unter Auftreten eines Granulationsgewebes zurück, wobei die äussere Form des Skelettteiles sich auffallend gut wieder ausbildete.

Wenn auch der letzte Schlussstein des Beweises (der histologische Befund des Tumors vor der Behandlung) leider nicht vorliegt, so ist doch wohl unter den angegebenen Verhältnissen die sichere Annahme einer myeloischen Wucherung durchaus gerechtfertigt.

Der Röntgenbefund gleicht im grossen und ganzen sehr dem des Sarkoms, dagegen war das gänzliche Fehlen der für das zentrale Sarkom typischen abgehobenen Periostschale auffällig. Es finden sich ausserhalb der normalen Knochenkontur nur ganz minimale Schatten im Gegensatz zu den fast regelmässigen Befunden beim Sarkom. Es muss hier allerdings bedacht werden, dass eine nach vorn vorgewölbte Periostschale röntgenographisch nicht zur Darstellung kommen konnte. Ferner fehlt aber auch die beim Sarkom fast regelmässig zu beobachtende Aufblähung des Knochens und die oft wabenförmige Anordnung des über die äussere Kontur durch das Tumorwachstum hinausgedrängten Knochenschattens. Nach unserem heutigen Befunde scheint es sich hier um eine direkte Einschmelzung zu handeln.

Die Tatsache, dass durch die intensive Tiefenbestrahlung eine sehr wesentliche Regeneration des Knochens zu beobachten ist, ist ebenso wie im Falle 3 als ausschlaggebend gegenüber malignen Knochenerkrankungen auch nicht ohne weiteres zu verwerten, da Knochensarkome bekanntlich gelegentlich auch auf Röntgenbestrahlung reagieren.

Auch an dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass in der uns zugängigen Literatur, wie gesagt, keine einwandfreien röntgenographischen Belege für den Grad der Wiederherstellung von durch Karzinom oder Sarkom zerstörten Knochen gefunden werden konnten.

So häufig nun, wie erwähnt, aggressives Wachstum und tumorartige Bildung bei der lymphatischen Leukämie beobachtet sind, so selten

ist dies nach der Literatur bei der myeloischen (wenigstens bei der chronischen Verlaufsform); so selten, dass Pappenheim noch 1904 sagen konnte, die sarkomatöse Erkrankung der Leukämie bezieht sich nur auf die lymphozytoblastische Form.

Seit man gelernt hat, die Myeloblastenleukämie als akute Verlaufsform der myeloischen Leukämie abzugrenzen (Naegeli), wird auch bei dieser Form aggressives Verhalten und tumorähnliches Wachstum allerdings häufiger beobachtet. [Ich erwähne hier nur die Fälle von Schultze (15) und Paltauf (16)]. Für die chronische Verlaufsform konnten wir jedoch in der Literatur nur ganz vereinzelt unserm Fall in gewisser Weise analoge Beobachtungen finden.

Tumorartige Wucherungen myeloischen Gewebes haben beobachtet Hirschfeld und Tobias (17). Sie beobachteten im Verlauf eines Falles von myeloischer Leukämie die Bildung eines etwa wallnussgrossen Tumors am Ohr (dem Helixknorpel aufsitzend), der aus myeloischem Gewebe bestand.

Aschoff (18) erwähnt den Fall eines jungen Mannes ohne sonstige krankhafte Veränderungen, bei dem Lymphdrüsenschwellungen in den Achselhöhlen auftraten, welche myeloische Umwandlung, eosinophil gekörnte Zellen und Knochenmarksriesenzellen zeigten.

W. H. Schultze (19) beobachtete bei einer Anaemia pseudoleucaemica infantum tumorförmige Bildung myeloischen Gewebes im Bindegewebe des Nierenhilus.

Versé (20) beobachtete einen Fall ausgedehnter myeloischer, destruierender Markgewebswucherung bei einem 16jährigen Mann, welche mit einer Vergrösserung der Milz einherging und charakterisiert war durch eine diffuse destruierende Wucherung eines atypisch zusammengesetzten Markgewebes, begleitet von einer Ausschwemmung der verschiedenartigen Zellelemente in das Blut.

An dieser Stelle sind auch zu erwähnen die aus Myelozyten und Myeloblasten zusammengesetzten Myelome, die Myelozytome, die auch aggressives, auf Knochen und Muskulatur übergehendes Wachstum zeigen können und nach Zahn (21), Fraenkel u. a. als myeloische Form der Pseudoleukämie aufzufassen sind.

Paulicek und Wutscher (22) beobachteten im Verlauf einer chronischen myeloischen Leukämie das Auftreten eines grossen Tumors an der linken Halsseite. Bei der Obduktion ergab sich ein aus myeloischem Gewebe bestehendes Chlorom, welches in die umgebende Muskulatur und auf benachbarte Knochen hinübergewuchert war.

Bemerkenswert an diesem Fall ist das Auftreten des Chloroms im Verlauf einer typischen chronischen myeloischen Leukämie. Das malignen Tumoren sehr ähnliche Verhalten der Chlorome an sich, die ja nach Naegeli nur als biologische Abart der leukämischen Erkran-

kungen zu betrachten sind, — der erwähnte Fall von Paulicek und Wutscher stellt somit eine Verbindung zwischen echter Leukämie und Chlorom dar — ist ja durchaus typisch.

Rosenblum (23) beobachtete einen Fall von „gemischtzelliger Leukämie", bei welchem ein grosser Tumor, der im Zusammenhang stand mit dem Periost der Wirbelsäule, die Aorta und Vena cava inferior umfassend bis in das kleine Becken hinabreichte und hier das Parametrium umfasste. Ausserdem fand sich in der Blase, an der Abgangsstelle der Urethra eine wallnussgrosse, papilläre Geschwulst. Die histologische Untersuchung ergab, dass die Geschwulst aus myeloischem Gewebe bestand. Ueber ein histologisch nachgewiesenes aggressives Wachstum der Tumoren wird nichts berichtet. Naegeli fasst den Fall auf im Hinblick auf das grün erscheinende Knochenmark als Zwischenform zwischen chronischer, myeloischer Leukämie und Chloromyelom.

Die beschriebenen Fälle dürften eine immerhin interessante Bereicherung des Kapitels der Tumorbildung bei leukämischen Erkrankungen darstellen. Besondere Hervorhebung verdienen die wohl als recht seltene Beobachtungen anzusehenden Befunde der Beteiligung des Skelettsystems bei der leukämischen Erkrankung in den 3 letzten Fällen. Ganz allgemein illustrieren alle 4 Fälle die Tatsache, dass die leukämischen Wucherungen in ihrem Verhalten malignen Tumoren ausserordentlich nahestehend sein können.

Bemerkenswert ist auch, wie der Fall 4 zeigt, dass prinzipiell ganz analog der lymphatischen Leukämie auch bei der (chronischen) myeloischen Leukämie ausgesprochen tumorartige Wucherungen des myeloischen Gewebes vorkommen können, wenngleich es sich hierbei um eine recht seltene Beobachtung zu handeln scheint.

Interessant sind bei 3 unserer Fälle die Röntgenbefunde, welche schon intra vitam den Nachweis einer Beteiligung des Skelettsystems, d. h. eine Durchsetzung desselben von leukämischen Wucherungen gestatteten. Die vorliegenden Beobachtungen sind unseres Wissens, abgesehen von den Fall Pförringer's, die einzigen bisher vorliegenden. Was die diagnostische Verwertbarkeit derartiger Röntgenbefunde bei leukämischen Erkrankungen anbetrifft, so ist darüber folgendes zu sagen: Es ist keineswegs immer erlaubt, nach dem Röntgenbefund allein einen Schluss auf die anatomische Natur eines nachgewiesenen Knochendefektes zu ziehen. Wenn auch gewisse Knochentumoren ein ziemlich eindeutiges, typisches Bild liefern, so finden sich andererseits ausgesprochene Knocheneinschmelzungen, die nach dem Röntgenogramm allein eine ätiologische Diagnose nicht zulassen. Wir erinnern hier nur an typhöse Knochenherde und ähnliches. Im Hinblick

auf den Fall 3, wo wir eine Einschmelzung am Köpfchen der Rippe fanden, möchten wir als Parallelfall auf die Abb. 11 (Taf. II) verweisen, (stammend von einem auf der hiesigen chirurgischen Abteilung beobachteten Fall), wo ebenfalls eine erhebliche Knocheneinschmelzung der 5. Rippe und Teilen des 4. und 5. Brustwirbelkörperbogens vorliegt. Ganz abgesehen von dem grossen Weichteiltumor macht der scharf begrenzte Einschmelzungsdefekt der 5. Rippe durchaus den Eindruck eines malignen Tumors. Die Sektion des Falles lehrte, dass es sich um eine Tuberkulose handelte.

Im Fall 4 könnte der Röntgenbefund an ein Sarkom des Knochens erinnern; wie oben im einzelnen ausgeführt, ist der Befund indessen auch nicht als typisch zu bezeichnen. Im Fall 2 dagegen können die Röntgenogramme ohne nähere Kenntnis des klinischen Befundes wohl zweifellos den Eindruck einer Karzinose erwecken.

Auffallend ist in einigen Fällen die äusserlich weitgehende Wiederherstellung der durch Tumorbildung zerstörten Knochenpartien unter der Röntgeneinwirkung (Fall 4). Stellenweise ist diese Reparation so weitgehend, dass von der früheren Zerstörung des Knochens überhaupt nichts mehr im Röntgenbild nachweisbar ist (Fall 3). Die Knochenbälkchen zeigen wieder normale Struktur und lassen selbst von einer Narbenbildung nichts erkennen.

Hervorzuheben ist ferner die sehr günstige Beeinflussung der leukämischen Knochentumoren durch die Röntgentherapie hinsichtlich der schmerzstillenden Wirkung.

Zusammenfassend ist somit zu sagen: Bei leukämischen Erkrankungen, in deren Verlauf mehrweniger heftige Schmerzen in den verschiedensten Körperregionen auftreten, für deren Erklärung die klinische Untersuchung häufig keine objektiven Anhaltspunkte bietet, ist eine systematische röntgenologische Skelettuntersuchung unbedingt anzuraten. Die Röntgenuntersuchung wird hier mehr von diagnostischer als von differential-diagnostischer Wichtigkeit sein. Positive Befunde am Skelettsystem, der Nachweis von Knochenerkrankungen usw. wird für die Behandlung, wie unsere Fälle gezeigt haben, von grossem Wert sein. (Hier besonders Fall 3). Röntgenologisch wird man sich indessen meist mit dem diagnostischen Hinweis auf die Knochenerkrankung und der Auskunft, die wir bezüglich Lokalisation und Ausdehnung des Prozesses am Knochen und der Kontrolle hinsichtlich des therapeutischen Erfolges erhalten, begnügen müssen. Eine differential-diagnostische Ausbeute über die Aetiologie wird uns ohne klinischen Untersuchungsbefund das Röntgenverfahren nicht erbringen können. — Die Fälle sind stets einer intensiven Strahlenbehandlung zuzuführen.

Hamburg, Juli 1917.

Literaturverzeichnis.

1) Zitiert bei Naegeli, v. Domarus u. a. — 2) Naegeli, Leukämie und Pseudoleukämie, Nothnagel's spez. Pathol. u. Therap. Bd. 8. — 3) v. Domarus, Fol. haematol. 1912. Bd. 13. 1. Teil. — 4) Herz, Fol. haematol. 1912. Bd. 13. 1. Teil. — 5) E. Fraenkel, Virchow's Arch. Bd. 216; und Verhandl. d. deutschen patholog. Gesellschaft. 15. Tagung. 1912. — 6) Fabian, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. Bd. 53. — 7) Pappenheim, Fol. haematol. 1910. Bd. 9. — 8) Fabian-Naegeli-Schatiloff, Virchow's Arch. Bd. 190. — 9) Graetz, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 49. — 10) Pappenheim, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52. und Fol. haematol. 1907. Bd. 4. und Fol. haematol. 1908/10. Bd. 5 bis 9. — Prolegomena zum Kapitel Pathologie und Therapie der Leukämien. — 11) Reim, Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 18. — 12) Zitiert bei Fraenkel. — 13) Zitiert bei Fabian, Naegeli-Schatiloff u. b. Fabian. — 14) Pförringer, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. 20. H. 4. — 15) W. Schultze, Beitr. zur pathol. Anat. u. zur allg. Pathol. Bd. 39. — 16) Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 1. — 17) Hirchfeld und Tobias, Deutsche med. Wochenschrift. 1902. Nr. 6. — 18) Aschoff, Verhandl. der deutschen pathol. Gesellsch. 1908. — 19) Schultze W. H., Verhandl. der deutschen pathol. Gesellsch. 1912. — 20) Versé, ebenda. — 21) Zitiert bei Fraenkel. — 22) Paulicek und Wutscher, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 4. — 23) Rosenblum, Fol. haematol. 1911. Bd. 12.



Abb. 1
Rechte Beckenhälfte zu Fall II. Herdförmige Aufhellungen der Beckenschaufel, des oberen Femurschaftes und des os ischii. cf. pag. 36.



Abb. 2
l. Hüftgelenk zu Fall II. Herdförmige fleckige Aufhellung im proximalen Femurende und im os ischii. cf. pag. 36.

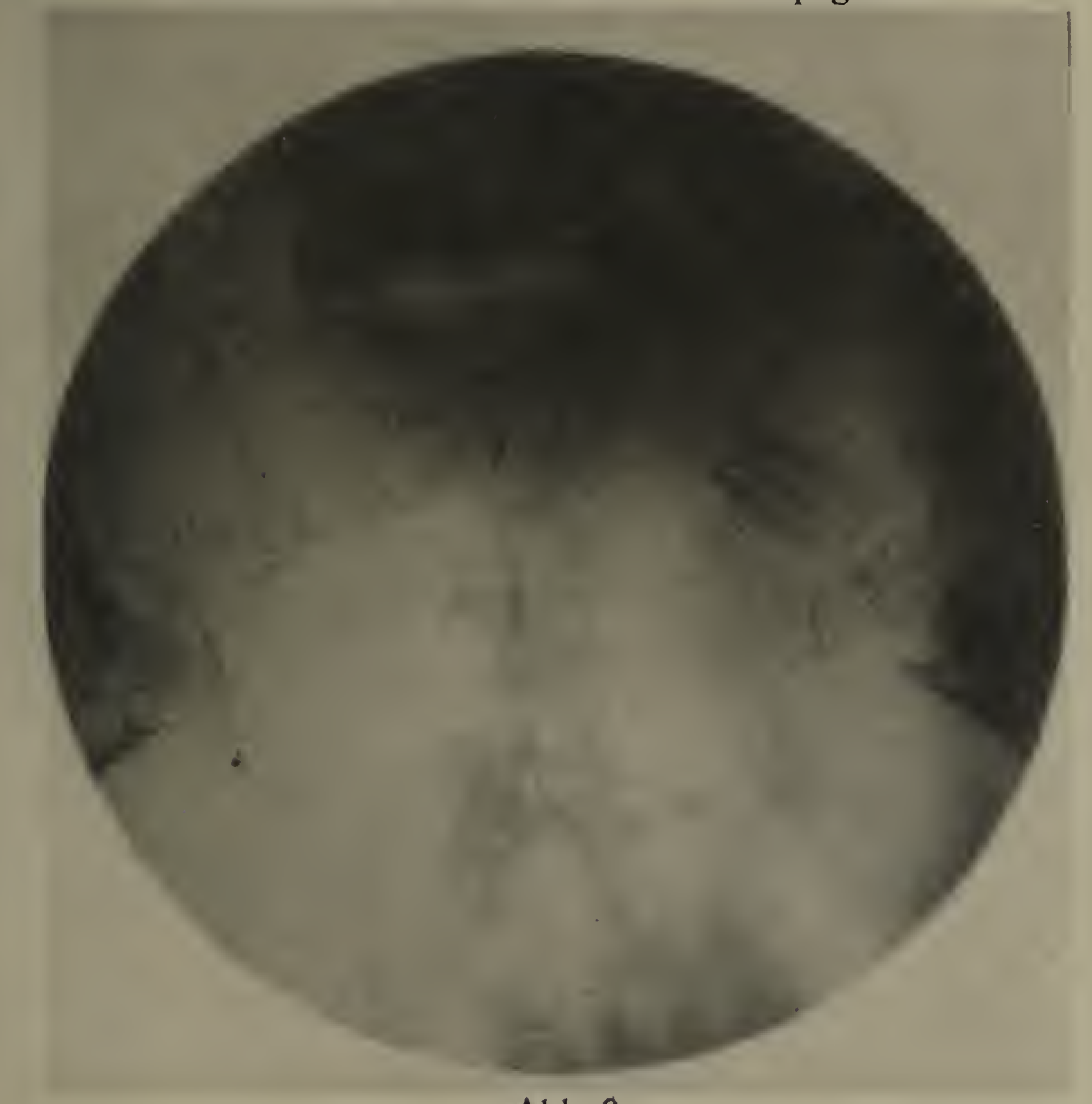


Abb. 3
Kreuzbein zu Fall II. Fast vollkommene Entkalkung des Kreuzbeines. Herdförmige Einschmelzung der Synchondrosis Sacroitiaca bds. cf. pag. 36.

Lichtdruck Neinert-Hennig, Berlin S. 42

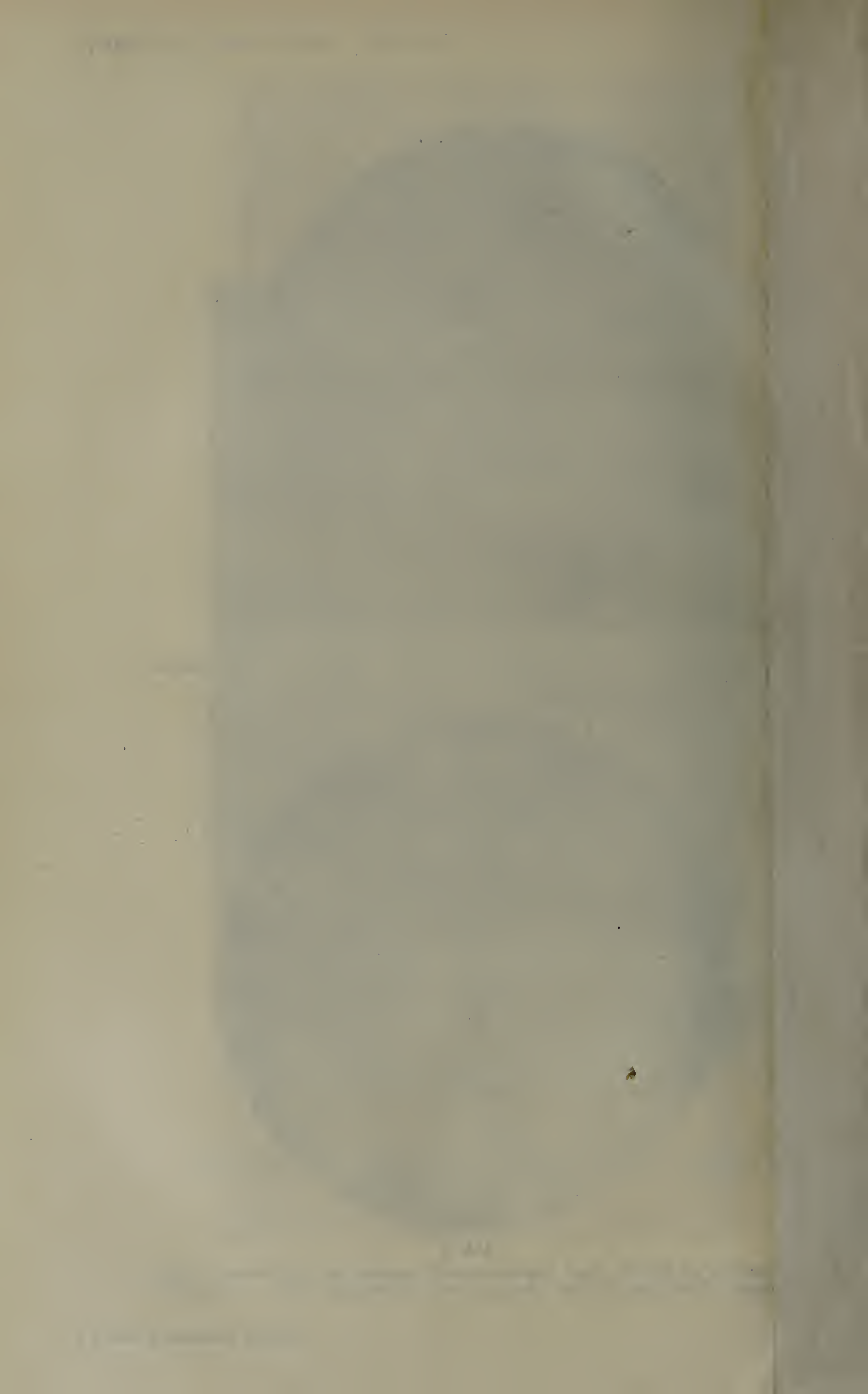




Abb. 4
Skelettpräparat der l. Beckenhälfte zu Fall II. cf. pag. 38.

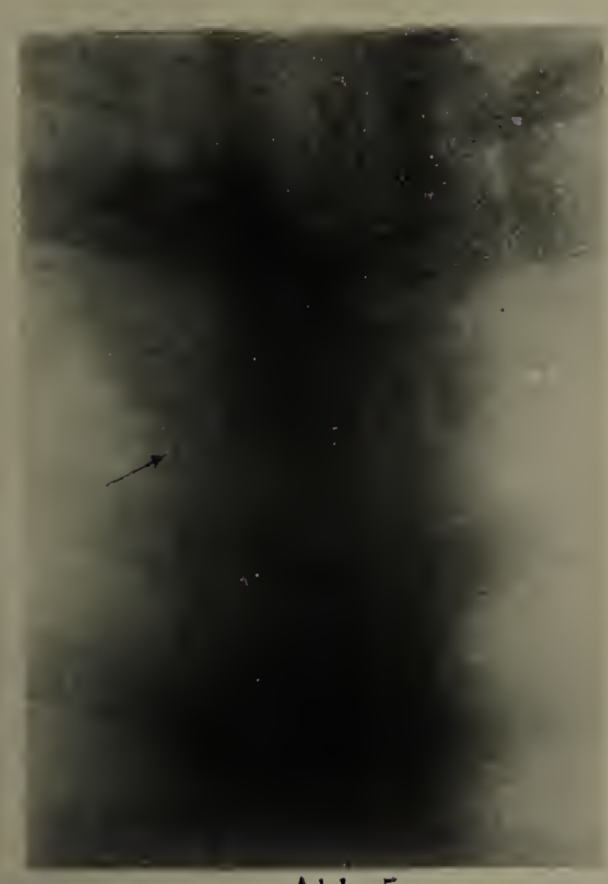


Abb. 5

Fall III. Am 5. Brustwirbel fehlt die Zeichnung der Bogenwurzel. cf. pag. 42.



Abb. 6

Fall III. Zunehmende Einschmelzung an der 5. Rippe. cf. pag. 43.



Abb. 7

Fall III. Knochenstruktur an der 5. Rippe wiederhergestellt. Schattenring der l. Radix V wieder deutlich sichtbar. cf. pag. 43.

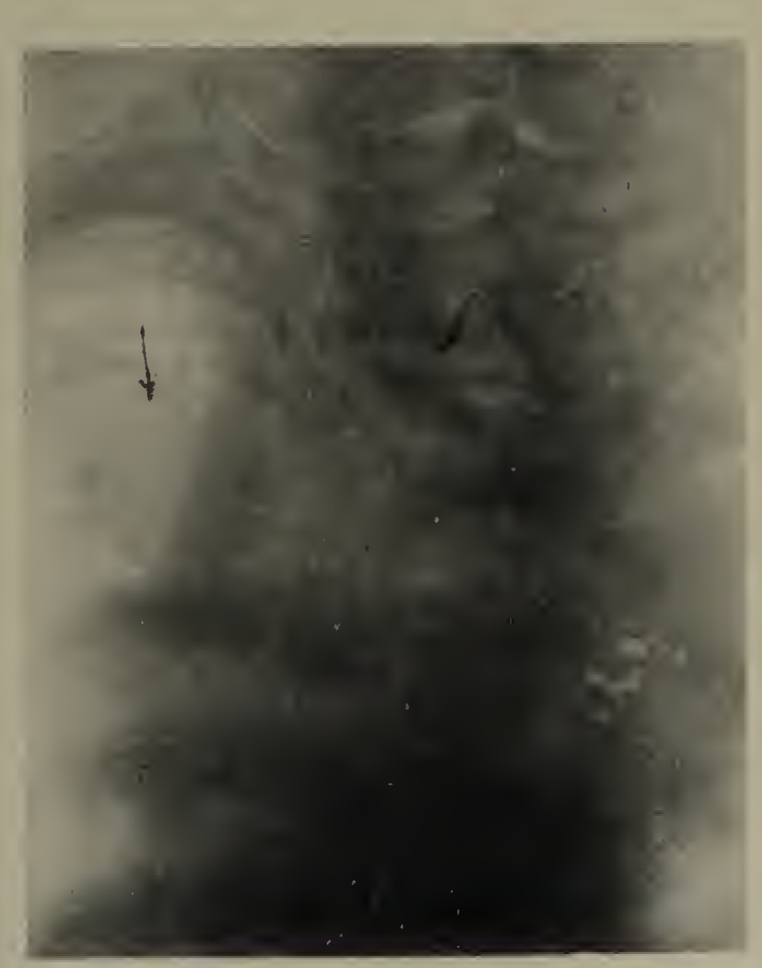


Abb. 11

Tuberculose am 4. u. 5 Brustwirbel und an der 5. Rippe. cf. pag. 52.

Lichtdruck Neinert-Hennig, Berlin S. 42





Abb. 8
Zu Fall III. Einschmelzung im r. Schulterkopf. cf. pag. 44.



Abb. 9
R. Beckenhälfte zu Fall IV. Ausgedehnter Knochendefekt des os ileum. Weitgehende Zerstörung durch den Tumur. cf. pag. 48.



Abb. 10
Präparat der r. Beckenhälfte zu Fall IV. Erhebliche Restitution des Knochens.
vergl. Abb. 9. cf. pag. 49.

Lichtdruck Meinert-Hennig, Berlin S. 42

VI.

Aus dem Korpslaboratorium eines Reservekorps.

Bakteriologische Ergebnisse bei ruhrartigen Darmerkrankungen ohne Ruhrbazillen.

Von

Dr. **Arthur Mayer,**

dirigierender Arzt der Friedrichstadtklinik für Lungenkranke zu Berlin.
z. Zt. beratender Hygieniker einer osman. Armee.

Dass in der grossen Mehrzahl aller Fälle der unter dem klinischen Bilde der Ruhr verlaufenden Darmerkrankungen, die im Felde zur Beobachtung kamen, keine Ruhrbazillen gefunden werden konnten, ist hinreichend bekannt und oft genug diskutiert worden, so von His[1]), Friedel Pick[2]), Seligmann[3]), Aronson[4]), vor allen von Dorendorf und Kolle[5]). Auch in der Heimat wurden nicht sehr viel bessere Erfahrungen gemacht. So berichtet Kuttner[6]) nur über 12 pCt. positiver Ergebnisse, U. Friedemann und Steinbock[7]) über 8,6 pCt., Klemperer und Dünner[8]) über 6,5 pCt., Czaplewski[9]) schliesslich, dass dem schweren klinischen pathologisch-anatomischen Ruhrbilde 1916 fast vollkommen, 1917 überwiegend negative bakteriologische Befunde gegenüberstanden.

Meine eigenen Erfahrungen beziehen sich auf 837 bakteriologisch untersuchte Fälle, bei denen nur 29 mal Ruhrbazillen gefunden wurden. Dabei muss allerdings zugegeben werden, dass in einer Anzahl von Fällen das Material zu spät und unzweckmässig verpackt zur Untersuchung geschickt wurde. Aber selbst in den Fällen, in denen der Ausstrich am Krankenbett geschah, war das Ergebnis ausserordentlich dürftig. Selbst das Kuhn'sche Bolus-Verfahren[10]), mit dem ich in sicheren bakteriologisch

1) His, Verhandl. d. Warschauer Kongr. f. innere Med. S. 323.
2) F. Pick. Ebenda. S. 323.
3) Seligmann, Münchener med. Wochenschr. 1916.
4) Aronson, Med. Klinik. 1915.
5) Dorendorf und Kolle, Verhandl. d. Warschauer Kongr. f. innere Med. S. 323.
6) Kuttner, Verh. d. Vereins f. innere Med. zu Berlin. Berliner klin. Wochenschrift. 1917.
7) U. Friedemann und Steinbock, Deutsche med. Wochenschr. 1916.
8) Klemperer und Dünner, Therap. d. Gegenw. 1917.
9) Czaplewski, Deutsche med. Wochenschr. 1917.
10) Kuhn, Med. Klinik. 1916.

festgestellten Ruhrfällen die allerbesten Resultate erzielte, vermehrte die Erfolge in keiner Weise. So konnten bei einer Serie von 300 Untersuchungen, bei denen die Platten mit dem Kuhn'schen Verfahren unmittelbar am Krankenbett ausgestrichen wurden, nur 11 mal Ruhrbazillen gleich 3,3 pCt. gefunden werden. Auch bei der rektoskopischen Entnahme aus höheren Teilen des Darmes, bei denen U. Friedemann[1]) in allen seiner Fälle Ruhrbazillen nachwies, gelang es nicht in einem einzigen Falle dort Ruhrbazillen zu finden, wo die Untersuchung bei dem gewöhnlichen Ausstrich negativ gewesen war. Wenn man mit diesen fast ganz negativen Ergebnissen die Erfahrungen aus der Friedenszeit vergleicht, wird man zugeben müssen, dass die so oft abgegebene Erklärung, die Ruhrbazillen wären eben sehr flüchtig, leicht von anderen Bakterien unterdrückt, keinesfalls befriedigend ist. In Friedenszeiten sieht man bei Ruhrepidemien doch in der Mehrzahl aller Fälle gut bewachsene charakteristische Platten! Negative Ergebnisse kommen zwar auch nicht selten vor, sind aber doch immerhin Ausnahmen. F. Piek fand z. B. in einer Prager Epidemie bei 93 bakteriologisch untersuchten Fällen 83 mal Ruhrbazillen. Andere Autoren geben ähnliche Verhältnisse an. Es ist nicht einzusehen, weshalb die Flüchtigkeit und die Unterdrückbarkeit der Ruhrbazillen im Kriege eine so viel grössere geworden, und ihr Nachweis, der ja sonst ganz leicht ist, so sehr erschwert sein sollte. In der Tat haben auch Dorendorf und Kolle aus ihren fast gänzlich negativen Befunden den Schluss gezogen, dass die Ruhrbazillen bei der von ihnen beobachteten galizischen Ruhr eben nicht da waren, und Czaplewski hat sich jüngst durchaus dieser Ansicht angeschlossen.

Auch die serologische Untersuchung, die, worauf neuerdings Strauss[2]) und Ehrmann[3]) hingewiesen haben, noch manche Fälle entlarvt, die der bakteriologischen Untersuchung entgangen waren, führte zu nicht sehr viel besseren Ergebnissen. Dabei ist allerdings nach den Beobachtungen von Dünner[4]), die ja vielfache Bestätigung gefunden haben, nur die grobflockige Agglutination als positiv erachtet worden, während die sehr viel häufigere feine Agglutination als nicht beweisend verworfen wurde. Mit dieser Einschränkung wurde bei der oben bereits erwähnten Serie von 300 Kranken 42 mal eine Agglutination mit einem ausreichend hohen Titer gefunden (14 pCt.). Auch diese Zahl bleibt, und zwar noch mehr als die der bakteriologischen Ergebnisse, hinter denen zurück, die in der Heimat gefunden wurden. So konnte Friedemann und Steinbock (l. c.) bei den von ihnen untersuchten, meist vom östlichen Kriegsschauplatz nach Berlin überführten Fällen, in 73 pCt. eine positive

1) U. Friedemann, Verhandl. d. Vereins f. innere Med. Berliner klin. Wochenschrift. 1917.

2) Strauss, Deutsche med. Wochenschr. Arch f. Verd. Bd. 27.

3) Ehrmann, Berliner klin. Wochenschr. 1916.

4) Dünner, Berliner klin. Wochenschr. 1915.

Agglutination nachweisen. Dünner und Klemperer (l. c.) hatten ein Ergebnis von 60 pCt., Kuttner (l. c.) von 62 pCt. Dazu ist aber zu bemerken, dass nach der Heimat naturgemäss nur die chronischen Fälle abtransportiert wurden, während die anderen, die ja die Mehrzahl aller Erkrankungen ausmachten, an der Front oder unmittelbar dahinter blieben. Dazu kommt, dass die beweisende grobklumpige Agglutination doch erst im Laufe der zweiten Woche aufzutreten pflegt, ein Zeitpunkt, zu dem auch mancher akute Fall bereits aus den Feldlazaretten, die mir zugänglich waren, an weiter rückwärts gelegene Lazarette abtransportiert war. Das Ergebnis meiner Untersuchungen wird schliesslich übrigens noch dadurch eingeengt, dass es sich in einer nicht unbeträchtlichen Anzahl aller Fälle nur um eine Agglutination von X- oder Flexner-Bazillen, nicht um Shiga-Kruse-Bazillen handelte, und es überhaupt sehr zweifelhaft ist, wie weit die Agglutination von Y- oder Flexner-Stämmen spezifisch ist [Seligmann und Cossmann[1])]. Ich selbst habe auch vielfach gefunden, dass bei Leuten, die sicher niemals ruhrkrank gewesen sind, in der Tat Agglutinationen mit Flexner-Stämmen bis zu einem Titer 1 : 50 vorkommen.

Auch die grobklumpigen Agglutinationen sind vielleicht nicht in allen Fällen beweisend gewesen, denn neuerdings hat Jacobitz[2]) auch bei Nicht-Ruhrkranken grobklumpige Agglutination von 1 : 50 gefunden, eine Beobachtung, die ich durchaus bestätigen kann.

Aber selbst wenn man die Zahl der positiven Ergebnisse sehr weit fasst, so bleibt doch die Tatsache bestehen, dass in der weitaus grössten Zahl aller Fälle trotz sorgfältigster Untersuchung mit allen Sicherheitsmassnahmen und den aussichtsreichsten Methoden Ruhrbazillen nicht gefunden werden konnten.

Die Jagd auf Ruhrbazillen ist aber überhaupt eine recht einseitige Untersuchungsweise dieser Fälle. Wer immer nach einem möglicherweise doch vorhandenen Ruhrbazillus fahndet, verliert bald den Einblick in die Mannigfaltigkeit der Darmflora. Aber gerade die Analyse aller Darmbakterien ist in vielen solcher Fälle wertvoller als das einseitige Bestreben unter allen Umständen einen bestimmten Bazillus zu finden! Wenn es auch nicht gelingt, spezifische Keime zu finden, so kann man aus der Variation der Darmflora Schlüsse ziehen, sei es, dass die Anwesenheit eines spezifischen Keimes, der aus irgend welchen technischen Gründen nicht nachweisbar ist, die Darmflora verändert, sei es dass unter dem Einfluss spezifischer organischer Darmveränderungen charakteristische Neubilder entstehen. Ueberhaupt wird man ja annehmen müssen, dass pathogene Keime in der Darmflora nicht als eine isolierte krankhafte Erscheinung auftreten,

1) Seligmann und Cossmann, Münchener med. Wochenschr. Feldärztliche Beil. 1915.

2) Jacobitz, Berliner klin. Wochenschr. 1916.

sondern dass sie ihr ganzes Milieu mehr oder weniger beeinflussen.

Es sei ferner an die Untersuchung von Tissier[1]) und Sittler[2]) erinnert, die den Nachweis erbrachte, dass durch Abführmittel oder auch durch natürlich erhöhte Peristaltik die rot gefärbten Koli-Bazillen beträchtlich überhand nahmen, und zahlreiche Kokken zu sehen waren, die eben infolge der beschleunigten Darmpassage weiter nach unten gedrängt wurden. Es blieb eben für die Ausbildung der normalen Darmflora keine Zeit. Umgekehrt zeigten adstringierende Mittel die Beeinflussung der Bakterienflora in entgegengesetzter Wirkung.

Rolly[3]) hat ferner durch exakte Versuche gezeigt, eine wie grosse Rolle die normale Beschaffenheit der Dickdarmschleimhaut bei der Zusammensetzung der Darmflora spielt, und dass bei schwerer Schädigung der Dickdarmschleimhaut weitgehende Veränderungen ihrer Zusammensetzung allein durch die anatomische Strukturveränderung ihres Milieus erzielt werden können.

Ich habe mich daher bei einer sehr grossen Anzahl von Untersuchungen nicht damit begnügt, die Platten mit dem wenig befriedigenden Ergebnis wegzulegen, dass keine Ruhrbazillen in ihnen nachzuweisen waren, sondern habe überhaupt einmal nachgesehen, was auf diesen Platten gewachsen ist. Diese Untersucnungen sind aber deswegen schwierig, weil die Zusammensetzung der Darmflora bekanntlich von sehr vielen Umständen abhängig ist, von der Art der Verarbeitung im Darm, von der chemischen Reaktion der Darmabschnitte, von der Schnelligkeit der Peristaltik, von der anatomischen Beschaffenheit der Darmwand. Die Abweichungen der Bakterienflora, die also teils die eigentliche Krankheit bedingen, teils ohne pathogenetische Bedeutung sind, teils die ursprüngliche Entstehung der Erkrankung des Darmes sekundär beeinflussen und so wiederum auf die Veränderung der Bakterienflora zurückwirken, sind also so mannigfaltig, und von so vielen Möglichkeiten abhängig, dass sich gemeinschaftliche Gesichtspunkte nur dann finden lassen, wenn man bestimmte, immer wiederkehrende Bilder vereinigt, mit anderen vergleicht, nicht aber, wozu man leicht geneigt ist, Einzelheiten übermässig bewertet und womöglich ätiologisch entscheidend betrachtet.

Das Ergebnis dieser Untersuchung ist nun ausserordentlich reichhaltig und in mehrfacher Beziehung bemerkenswert. Denn in der Tat fanden sich ganz bestimmte Bilder immer wieder, und zwar so gesetzmässig, dass ihnen auch in pathogenetischer Beziehung eine erhöhte Bedeutung zugesprochen werden muss.

---

1) Tissier, Rech. sur la flore intestinale norm. et. path. de nourisson. Paris 1900.

2) Sittler, Die wichtigsten Bakterientypen usw. Würzburg 1909.

3) Rolly, Deutsche med. Wochenschr. 1916.

Zunächst fanden sich, was natürlich bedeutungslos ist, grosse Mengen Bakterien aller Art, die keinerlei pathogene Eigenschaften hatten und auch sekundär kein besonderes Interesse beanspruchen konnten. Hierzu gehörten vor allem lange Bazillen, die mit denen von Schmidt und Strasburger beschriebenen identisch sind[1]. Sie gaben bei stärkehaltiger Nahrung mit Jod eine typische Granulosereaktion, waren grammpositiv und entsprachen auch sonst der Beschreibung von Schmidt und Strasburger. Ferner fanden sich wiederholt Sarzine aller Art, wiederholt Bacillus pyocyaneus.

Grösseres Interesse beanspruchen natürlich die Mikroorganismen, denen pathogene Eigenschaften zukommen können.

Zunächst konnte festgestellt werden, dass die Kolibazillen in allen Fällen mehr oder weniger eigenartige Eigenschaften besassen[2]. Das betrifft in erster Linie ihr Wachstum.

Viel häufiger als sonst fanden sich abnorme Formen, bisweilen in so reichem Masse, dass überhaupt keine einzige normale, typische Kolonie auf der Platte war. Die Mehrzahl aller dieser Stämme kehrte indessen sehr bald, oft schon nach der ersten Passagezüchtung zur Norm zurück. Nur einige wenige, immer wiederkehrende Formen behielten konstant ganz typische Hauptmerkmale.

Die häufigste dieser Formen wuchs auf der Drigalskiplatte in flachen Scheiben mit guirlandenförmiger Einfassung. Die Mitte war etwas erhaben und rot, die Randpartie blaurot und wesentlich stumpfer als das Zentrum. Die Kolonien waren nicht durchsichtig. In der Bouillon entstanden sehr rasch nach der Impfung feine Flocken, die ein wenig ausfielen. Auch verhältnismässig rasch bildete sich ein dickes Oberflächenhäutchen, das aber nicht sehr zusammenhängend war, und von dem beim Schütteln Teile abbröckelten. Die Bouillon selbst blieb dauernd völlig klar.

Zweifellos handelte es sich bei diesen Kolonien um die von Lingelsheim[3] beschriebene Q-Form, die auch Gildemeister[4] vor kurzem wieder ausfürlich als eine, auch bei der Weiterzüchtung, besondere Form des Bacterium coli bezeichnet hat. Wie Gildemeister es beschreibt, bestand die mikroskopische Q-Form aus kurzen plumpen, zum Teil kokkenähnlichen Stäbchen, die im hängenden Tropfen eine grosse Neigung zum Verklumpen hatten.

Von ganz besonderer Bedeutung ist, was auch Gildemeister hervorhebt, dass die Q-Form des Kolibazillus kein Indol bildete. Auch

---

1) Schmidt und Strasburger, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 69.

2) Auch Klemperer und Dünner (Ther. der Gegenw. 1917, Bd. 9) erwähnen, dass auch bei ihren klinischen Ruhrfällen nur uncharakteristische Koliarten zur Entwicklung kamen.

3) Lingelsheim, Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 78.

4) Gildemeister, Zentralbl. f. Bak. Orig. Bd. 79. H. 2.

die von der F-Form sich abspaltenden Normalformen liessen, wie auch Gildemeister nachgewiesen hat, unter allen Umständen Indolbildung vermissen.

Neben dieser Q-Form fand sich, wenn auch seltener, eine Form, die mit einer sehr guten Bezeichnung von Gildemeister als „krisselig" benannt worden ist. Sie ist gleichfalls grösser als die normale Form und wie die Q-Form, flach mit erhabenem Zentrum. Sie unterscheidet sich aber von der Q-Form durch die „krisselige" Form, besonders bei schwacher Lupenvergrösserung und durch die viel tiefere Oberflächendurchfurchung. Auf dem Differentialnährboden verhielt sich diese krisselige Form wie ein regelrechter Kolibazillus, bildet auch Indol. Mikroskopisch handelte es sich im wesentlichen um lange, schlanke, nur vereinzelt, kurze plumpe Stäbchen. Beide zeigten gute Beweglichkeit.

Als dritte Form fand ich, etwa ebenso oft wie diese krisselige Form, die von Baerthlein[1]) und Gildemeister (l. c.) beschriebene trübe Form. Sie war grösser als die Normalform, aber kleiner als die Q- und krisselige Form; sie bildete mattglänzende Kolonien mit grossem erhabenen Zentrum und einen zarten gezackten Rand. Im übrigen hat diese trübe Form alle Eigentümlichkeiten des echten Kolibazillus. Sie wächst typisch in Bouillon und entwickelt Indol. Im allgemeinen handelte es sich um kurze plumpe, gut färbbare Stäbchen, zwischen denen lange, zum Teil zu Fäden ausgewachsene Bazillen gelagert sind. Beide Typen waren gut beweglich.

Daneben fanden sich eigenartige Formen unregelmässiger Gebilde mit starken Eindellungen und verzogenen Rändern, so dass die Kolonien den Eindruck der Verstümmelung machten. Es zeigte sich aber, dass diese eigenartigen Formen konstant waren, dass sich aber ausserdem noch Nebenformen bildeten, die sich aber ihrerseits genau so labil wie die Hauptform verhielten. Diese Form entsprach zweifellos der von Gildemeister beschriebenen Flatterform.

Auffallend oft fanden sich ferner Stämme, die zunächst im Endonährboden weiss wuchsen, aber nach einigen Tagen rote Knöpfchen in den Kulturen bildeten. Die Abimpfung von den roten Knöpfchen lieferte immer wieder Milchzucker säuernde Kulturen; die Abimpfung von den weissen Teilen der Kultur dagegen immer wieder weisse Kolonien mit roten Pünktchen. Es handelte sich also wohl zweifellos um das von Neisser und Massini beschriebene Bacterium coli mutabile.

Neben diesen, schon durch ihr Wachstum auffälligen Sonderformen fanden sich auch wiederholt Kolonien, die zunächst wie ein typischer Kolistamm wuchsen, aber bei der Prüfung ihrer chemischen Leistungen alle möglichen Varietäten aufwiesen: solche, die kein Indol bildeten, Bouillon nur wenig oder nicht gleichmässig trübten, Lakmusmolke nur

1) Baerthlein, Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt. 1912. Bd. 40.

wenig röteten und trübten, vor allem aber auch solche Stämme, die Rohrzucker nicht vergoren. Wahrscheinlich handelte es sich wohl bei diesen Stämmen um Rassen, die dem von Borri beschriebenen Coli imperfectum nahestanden. Jedenfalls gelang es regelmässig diese Stämme nach einer Zwischenpassage auf Zuckernährboden zum Vergären zu bringen. Auch im übrigen verloren diese eigenartigen Stämme nach der ersten oder zweiten Passage fast stets ihre Eigenart, bildeten wieder Indol, trübten Bouillon in der üblichen Weise usw.

In einigen Fällen war es sehr schwer, die Kolistämme zu identifizieren. Es schien mehrfach zunächst, als ob es sich doch um — mehr oder weniger atypische — Ruhrstämme handelte, besonders in einem Falle, in dem ein Stamm isoliert wurde, der sich morphologisch ganz wie Ruhr verhielt, aber Gas bildete. Es war fraglich, ob er nicht dem gasbildenden, dem Kolibazillus nahestehenden Stamme von Seligmann[1]) entsprach, besonders da das Serum des Patienten auch wie bei Seligmann typisch agglutinierte. Die Agglutination des Stammes mit Kaninruhrsera war aber so ungenügend (1 : 50), dass schliesslich doch die Ansicht, es könnte sich um einen dem Kolibazillus nahestehenden Ruhrerreger handeln, verworfen wurde. Uebrigens sind auch von Manteuffel[2]) in Ostafrika gasbildende Stämme gefunden worden, die er als Ruhrerreger anspricht, bei denen aber nach Falta und Kohn[3]) die Möglichkeit einer Paraglutination zu bestehen scheint. Auch von Leiner sind ja milchvergärende atypische Dysenteriebazillen beschrieben worden, die sich allerdings doch auch noch durch andere biologische Reaktionen gegen Kolibazillen abgrenzen liessen.

Wie ausserordentlich schwierig eine sichere Abgrenzung der echten Ruhrbazillen von den ruhrartigen paragglutinierenden Bazillen ist, wenn man nur die biologischen Reaktionen verwendet, hat Hetsch in einer grossen Serienuntersuchung der verschiedensten Stämme in Mannit-Lackmus-Nutrose-Lösung gezeigt. Auch bei meinen Untersuchungen ergab sich immer wieder die Tatsache, dass die biologischen Reaktionen, auch bei gleichzeitiger Anwendung von Lackmusmolke, sichere Entscheidungen in allen Fällen nicht ermöglichen.

Sichere Abgrenzungen können eigentlich wohl nur, wie auch A. Flatzek[4]) hervorhebt, durch den Castellanischen Versuch erreicht werden, und zwar so, dass erst mit dem fraglichen Stamm ein Immunserum hergestellt und mit diesem dann der Absättigungsversuch vorgenommen wird.

Flatzek weist darauf hin, dass deshalb auch die Beobachtung von Gieszykiewicz[5]), der angibt, dass ein von ihm beschriebener paragglutinierender Koli (Amin-

1) Seligmann, Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 79.
2) Manteuffel, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 79.
3) Falta und Kohn, Wiener Kin. 1915.
4) A. Flatzek, Deutsche med. Wochenschr. 1917.
5) Giesczykiewicz, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 78. H. 2.

ger) einen völlig identischen Rezeptorenapparat mit einem Y-Ruhr-Bazillus habe, und sich nur durch Zuckernährboden, nicht aber serologisch differenzieren lasse, unzuverlässig sei, weil auch von Giesczykiewicz die kreuzweise Ausführung des Castellani'schen Versuches unterblieben ist.

Bei der Mannigfaltigkeit der scheinbar unbegrenzten Mutationsfähigkeit der Kolibakterien hätten alle diese Befunde an sich nichts Bemerkenswertes; aber das gehäufte, ja bisweilen ausschliessliche Auftreten dieser degenerierten Kolistämme gab doch den Stühlen der Kranken ein besonderes Gepräge. Es kam häufiger vor, dass sich auf mehreren Platten, die von einem Ausstrich stammten, nur ganz wenige oder sogar gar keine typische Kolikulturen fanden. In anderen Fällen konnten zwar neben krisseligen und trüben oder neben Flatterformen und Mutabile-Rassen vereinzelte typisch wachsende klare Formen gefunden werden. Dann zeigte sich aber wieder oft, dass diese Stämme weder goren, noch Indol bildeten.

Noch auffallender als dieses atypische Wachstum und die ungewöhnliche chemische Leistung war das serologische Verhalten.

Bei der Agglutination der Kolibazillen bestehen ja die weitgehendsten Möglichkeiten. Es wäre eine Sisyphosarbeit, Kolirassen, die man bei Darmkrankheiten findet, nach ihrer Agglutinationsbildung zu schematisieren, schon deswegen, weil es überhaupt nach den Arbeiten von Nobécourt[1]) zweifelhaft ist, ob die Kolirassen, die man bei Darmkatarrhen findet, in ihrem serologischen Verhalten besondere Eigentümlichkeiten haben. Die Rekognoszierung eines Kolistammes durch ein Koliserum ist ja überhaupt nur ausnahmsweise möglich, und wenn überhaupt durchführbar, ausserordentlich umständlich [Klieneberger[2])]. Es sei an die Arbeiten von Totsuka[3]), Radzievky[4]), Jatta[5]) u. a. erinnert, die die grossen Schwierigkeiten zeigen, die bei all diesen Versuchen notwendigerweise auftreten müssen. Aber so wenig die spezifische Agglutination der Kolistämme irgendwie verwendbar war, so auffallend war eine andere serologische Gesetzmässigkeit.

Es zeigte sich nämlich, dass sich fast in allen Fällen, in denen sich derartig atypisch wachsende Rassen fanden, Stämme nachweisen liessen, die mehr oder weniger stark paragglutinierten. Und zwar in einzelnen Fällen mit Shiga- und in einigen wenigen mit Paratyphusserum, in der Mehrzahl aller Fälle mit Flexnerserum. Ausserdem fanden sich auch einzelne Stämme mit einer Gruppen-Paragglutination (so z. B. Flexner und Paratyphus).

Sehr auffällig war, dass das Krankenserum durchaus nicht immer die agglutinierende Wirkung hatte, wie man es zunächst erwarten musste.

1) Nobécourt, Thèse de Paris. Mai, 1899.
2) Klieneberger, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 90.
3) Totsuka, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45.
4) Radzievsky, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 34.
5) Jatta, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33.

So agglutinierte z. B. das Krankenserum von einem Fall, bei dem ein Stamm isoliert wurde, der von Flexner- und Paratyphusserum agglutiniert wurde, nur Flexner- nicht aber Paratyphusbazillen. Derartige Stämme sind auch von Baerthlein aus dem Stuhl von 6 russischen Kriegsgefangenen gezüchtet worden. Seine Stämme verhielten sich zunächst kulturell wie Paratyphus B und wurden auch von Paratyphus B-Serum sehr hoch agglutiniert. Gleichzeitig wurden sie auch von Flexnerserum hoch agglutiniert. Das Blutserum der Kranken agglutinierte aber ebenso wie in meinen Fällen die zugehörigen Bazillen und echten Flexner-Stämme, nicht aber echte Paratyphus B-Stämme. Auch bei Baerthlein stellte sich schliesslich heraus, dass es sich bei diesen scheinbaren Paratyphusstämmen um Coli mutabile handelte. Wahrscheinlich wird auch der Stamm, den Beintker[1]) beschreibt, ein Coli multabile gewesen sein. Er verhielt sich in der Kultur wie Paratyphus B, bei der Agglutination wie Ruhr Y. Die von mir verwandten Sera hatten Titer von 1:10000; die Wirkung dieser Sera ging in allen Fällen immer bis zu einem Titer von 1:5000; in einigen Fällen bis zur Titergrenze. Selbstverständlich wurden nur Resultate berücksichtigt, bei denen Kontrollen mit Kochsalzlösung Fehlerquellen ausgeschlossen hatten.

In der Mehrzahl der Fälle zeigten diese paragglutinierenden Stämme auch morphologisch ein atypisches Verhalten. Sie stammten meist aus Kolonien, die, wie oben bereits geschildert, in irgend einer Form von dem normalen Verhalten abwichen. Siebenmal fand sich eine ausgesprochene hochwertige Paragglutination bei typischen Coli mutabile-Stämmen. Fünfmal bei Stämmen die zwar auf der Endoplatte schön rot wuchsen, aber kein Indol entwickelten; viermal von Stämmen, die wenig oder gar kein Gas bildeten. Auch Kuhn, Gildemeister und Woithe[2]) geben an, dass es wenigstens bisweilen schien, als ob ihre paragglutinierenden Stämme in ihren chemischen Leistungen quantitativ etwas in der Norm zurückblieben. So fiel ihnen besonders auf, dass zuweilen so wenig Gas gebildet wurde, dass im Neutralrotzuckeragar kaum Risse zu erkennen waren; auch wurde die Lackmusmolke von einigen Stämmen nicht so stark gerötet und getrübt, wie man es vom Bact. coli sonst gewöhnt ist. In der Mehrzahl aller Fälle konnten allerdings Kuhn, Gildemeister und Woithe in den morphologischen Eigenschaften ihrer paragglutinierenden Kolistämme, sowie in ihrem Verhalten gegenüber dem üblichen Spezialnährboden keine Besonderheiten erkennen.

Wie es auch von Kuhn und seinen Mitarbeitern beschrieben worden ist, klang die Paragglutination bei Fortzüchtung der Stämme deutlich, wenn auch bisweilen langsam ab.

---

1) Beintker, Deutsche med. Wochenschr. 1917.
2) Kuhn, Gildemeister, Woithe, Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 31.

Stammten diese paragglutinieren den Stämme von Kolonien, die auch in ihrem Wuchse atypisch waren, so zeigte sich, dass sich mit abnehmender Paragglutination auch das Wachstum immer mehr der Norm näherte. Das war besonders bei Stämmen der Fall, die mit dem Coli mutabile identisch oder verwandt waren.

Von grösstem Interesse sind ferner 2 Tatsachen.

1. Bei grossen Massenuntersuchungen, die zur Entlarvung von Typhusbazillenträgern angestellt und zu Zeiten durchgeführt wurden, bei denen keinerlei Darmkatarrh herrschte, fanden sich derartig atypisch wachsende Kolistämme nur ganz vereinzelt, Stämme die, mit Ruhrserum agglutinierten, nie. Dass sich in diesen Fällen häufig Kolistämme fanden, die mit Typhusserum hoch agglutinierten, wird von mir an anderer Stelle ausführlich beschrieben werden. Es handelte sich dabei wohl um Wirkungen der Typhusschutzimpfung. Auch während der ausgedehnten Ruhrepidemien fanden sich in den Stühlen Gesunder niemals paragglutinierende Stämme, und nur ganz vereinzelt Kolistämme, die morphologisch oder in ihren chemischen Leistungen in so hohem Masse atypisch waren, wie das oben beschrieben worden ist.

2. Fanden sich, was ja nur sehr selten der Fall war, echte Ruhrbazillen, so fehlten bis auf einen Fall stets paragglutinierende Kolistämme; auch Kolirassen mit abnormem Wachstum und aussergewöhnlichen chemischen Leistungen waren dann sehr viel seltener.

Diese beiden in grossem Umfange immer wieder bestätigten Tatsachen werden auch schon von Kuhn, Gildemeister und Woithe angegeben. Hatten Kuhn und Woithe in ihrer ersten Arbeit in einem Falle (Fall Sieg) paragglutinierende Kolistämme mit Ruhrbazillen vergesellschaftet angefunden, so fanden sie bei ihren späteren Untersuchungen niemals ein derartiges Zusammentreffen. Selbst bei einem ausserordentlich chronischen Ruhrfall fanden sich keine paragglutinierenden Begleiter in der Darmflora. Kuhn, Gildemeister und Woithe haben ferner bei zahlreichen, etwa 40—50 Stühlen normaler bzw. nicht an Ruhr erkrankter Menschen ohne Erfolg nach Flexner agglutinierenden Kolistämmen gesucht. Allerdings fanden sie bei zwei völlig gesunden Insassen der Irrenanstalt, in der Ruhr herrschte, (bei Fall 10 und 11) auch paragglutinierende Kolistämme; aber das scheinen eben doch wohl Ausnahmen gewesen zu sein.

Ein ferneres Charakteristikum der Stühle war, dass sich neben diesen, in vielfacher Beziehung so atypischen Kolistämmen, auffallend reichliche grampositive Kokken fanden. Meist handelte es sich um Streptokokken, bisweilen auch um Staphylokokken, in einzelnen Fällen auch um eigenartige Diplokokken. Es war immer wieder auffallend, dass auf den Platten, auf denen sich viel Kokken befanden, die Kolistämme sehr mannigfaltig mutiert waren, und dass mit der

Besserung im Befinden des Patienten die Kokken im selben Masse verschwanden, wie die typischen Stämme zunahmen.

Dass allein schon durch die erhöhte Peristaltik die Enterokokken aus dem Dünndarm nach unten befördert werden und hierdurch die geschwürigen Veränderungen einen günstigen Nährboden finden, ist selbstverständlich und bereits erwähnt. Ich halte auch alle diese Kokkenbefunde, wenn sie auch noch so gehäuft auftreten, für eine sekundäre Erscheinung, selbst in den Fällen, in denen auch Kokken im Blute nachweisbar waren. Dass an sich Streptokokken schwere Darmveränderungen machen können, ist ja hinreichend bekannt, es sei nur an die Arbeiten von Vavel, Jehle, Escherich, Hirsch und anderen erinnert. Aber das ganze klinische Bild und die Epidemiologie aller dieser Fälle sprechen sehr dagegen, dass diese Kokken eine primäre Bedeutung gehabt haben sollten.

Trotzdem bekamen sie eine hohe klinische Bedeutung in einer grossen Zahl von Fällen, in denen schwere Gelenkerkrankungen zu der Ruhr hinzutraten. Diese Gelenkerkrankungen komplizierten, wie ich an anderer Stelle mitgeteilt habe, die Darmerkrankungen besonders bei einer Epidemie ausserordentlich häufig[1]). Es kam zu schweren Arthritiden, die zum Teil ausserordentlich chronisch verliefen. In allen diesen Fällen fanden sich immer wieder Kokken und zwar vorwiegend Streptokokken neben atypischen Kolistämmen.

Ein weiterer auffälliger Befund war das gehäufte Auftreten von Bacillus Proteus. Proteusbazillen werden ja bei Erwachsenen im allgemeinen selten angetroffen, wurden aber hier und da bei dysenterieartigen Darmkatarrhen gezüchtet, hauptsächlich allerdings bei Säuglingen. Jetzt während des Krieges wird auch von Engel[2]) das gehäufte Auftreten von Proteusbazillen bei einer Ruhrepidimie beschrieben. Engel gibt auch an, was ich nur bestätigen kann, dass die einzelnen Proteuskolonien eine sehr verschiedene Wachstumsenergie zeigten, indem bei einigen in kurzer Zeit die ganze Platte überwuchert war, während in anderen Fällen nur kleinere Kolonien, die sich nicht wesentlich ausbreiteten, zu sehen waren.

Dass in 3 der von mir beobachteten Fälle Proteusbazillen nicht ganz harmlose Saprophyten gewesen sind, ist zweifellos. Es kam zu hohen septischen Temperaturen, im Blute befanden sich Proteusbazillen. In sämtlichen drei Fällen entstanden recht erhebliche Krankheitserscheinungen mit meningealen Symptomen. Mit dem Abklingen der Krankheit kam es bei zwei dieser Fälle zu einer Zystitis, die lange dauerte. In allen drei Fällen wurden auch aus dem Harn Proteusstämme gezüchtet.

1) Arthur Mayer, Berliner klin. Wochenschr. 1918.
2) Engel, Münchener med. Wochenschr. 1917.

Neuerdings haben auch Much und Soucek[1]) schwere Allgemeinerkrankungen durch Proteusinfektionen gesehen, die sogar einen epidemieartigen Charakter annahmen. Vor allem wurden das Zentral- und Gefässnervensystem stark betroffen. In ihren beiden zunächst beschriebenen Fällen gelang es auch, Proteusstämme aus dem Harn zu züchten.

Dass in den von mir beobachteten Fällen die Proteusbakterien die Erreger des Darmkatarrhs gewesen sind, scheint durchaus unglaubwürdig zu sein.

Wenn also auch die Kokken für die metastatische Gelenkerkrankung und die Proteusstämme für sekundäre Allgemeininfektionen bedeutungsvoll sein können, scheint mir es doch von noch grösserer Wichtigkeit zu sein, dass auch noch eine dritte Mikrobe in einer ausserordentlich grossen Anzahl von Fällen zu finden war. Es handelte sich um ein Kapselbakterium, das morphologisch dem Bact. coli glich, aber keine Eigenbewegungen und Geisseln besass. Die Gramfärbung war stets negativ. Er bildete aus Trauben- und Milchzucker reichlich Gas, auf zuckerfreiem Nährboden wenig Indol, keinen Schwefelwasserstoff. Ein Hauptcharakteristikum für ihn war die deutliche Kapselbildung. In einer Anzahl von Fällen kamen Formen vor, die sich nicht ganz mit dem Bilde des Bact. lactis aerogenes deckten und wahrscheinlich Uebergangsformen zum Bact. coli darstellten, wie sie z. B. auch von Harrison[2]) beschrieben worden sind. Auch von Noeggerath[3]) ist ein Coli immobile capsulatum beschrieben worden.

Das Bacterium lactis aerogenes, um das es sich wohl handelte, ist vielleicht nicht als harmloser Saprophyt aufzufassen gewesen. Gelang es doch C. O. Jensen durch Fütterung mit reinen Kulturen bei Spankälbern Kälberruhr experimentell zu erzeugen; auch Titze und Weichel[4]) fanden in zwei Fällen von Kälberruhr Bacterium lactis aerogenes.

Vor kurzem hat, nachdem meine Beobachtungen bereits vor einigen Monaten abgeschlossen sind, Czaplewski (l. c.) die ausserordentlich wertvolle Mitteilung gemacht, dass er auch in Cöln in der überwältigenden Zahl von Ruhrfällen keine Ruhrbazillen gefunden hat, dass es ihm dagegen gelang, den Nachweis von säurebildenden Kapselbazillen mühelos in allen untersuchten frischen Fällen der vorjährigen und diesjährigen Epidemie zu erbringen. Er kommt daher zu dem Schluss, dass es sich bei der letzten Ruhrepidemie um eine „Kapselbazillenenteritis“ handelte, neben dem auch Shiga- und Flexnerinfektionen einhergingen.

Dass es sich auch bei diesen säurebildenden Kapselbazillen um Mikroben handelte, die dem Bact. lactis aerogenes ausserordentlich nahestanden, wird auch von Czaplewski angenommen, wenn er sie auch,

---

1) Much und Soucek, Deutsche med. Wochenschr. 1917.
2) Harrison, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 14.
3) Noeggerath, Münchener med. Wochenschr. 1907.
4) Titze und Weichel, Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 38. H. 3.

um nicht zu präjudizieren, vorläufig als Bazillus δ bezeichnete. Während aber Czaplewski diese Kapselbazillen in allen untersuchten frischen Fällen fand, habe ich sie zwar in einer sehr grossen Zahl nachweisen können, in einer Anzahl von Fällen aber ganz bestimmt vermisst. Es ist allerdings Czaplewski zuzugeben, dass die Kapselbazillen sehr schwer von Kolibazillen zu unterscheiden sind, aber mit der John'schen Färbung gelang doch fast immer die Differenzierung, obgleich ich gerne eingestehe, dass vielleicht in dem einen oder anderen Fall, besonders im Anfang Kapselbakterien übersehen wurden.

Diese drei Mikroben, die also mehr oder weniger gehäuft mit atypischen Kolistämmen vergesellschaftet waren, zeigten nun auch in Bezug auf ihre Agglutination in mehrfacher Beziehung ein äusserst eigenartiges Verhalten.

1. Kokken.

Es gelang mehrfach Stämme grampositiver Kokken zu isolieren, die vom Serum von Ruhrkranken garnicht, dagegen vom homologen Serum und vom Kaninchenruhrserum agglutiniert wurden. Ein solcher Stamm war z. B. der Stamm 134, der mit dem Serum eines Kranken mit sicherer bazillärer Ruhr nur bis 1 : 10 agglutiniert wurde. Dagegen wurde dieser Stamm von dem homologen Serum bis zu 1 : 1000, vom Kaninchen-Y-Serum bis 1 : 500 und Kaninchen-Flexner-Serum 1 : 100 agglutiniert. Ein anderer Kokkenstamm, Nr. 186, wurde vom Serum des echten Ruhrkranken garnicht, vom homologen Serum bis 1 : 3000, von Y- und Flexner-Kaninchenserum bis 1 : 50 agglutiniert.

2. Proteusstämme.

Zwei der von mir gezüchteten Proteusstämme Pr. 1 und Pr. 2 agglutinierten mit dem Patientenserum bis 1 : 500. Vom Serum echter Ruhrkranker wurden sie garnicht agglutiniert, vom Flexner- und Y-Serum bis 1 : 100. Ein dritter Stamm Pr. 3 zeigte überhaupt nur eine sehr geringe Neigung zur Agglutininbildung; er agglutinierte mit dem eigenen Serum nur bis 1 : 50, mit dem Serum der Ruhrkranken und mit dem Kaninchenserum garnicht. Er verhielt sich also sehr ähnlich wie der von Much und Soucek gezüchtete Stamm aus Fall 1, der zunächst sehr schwer zu agglutinieren war. Ob mein Stamm Pr. 3 später auch, wie es Much und Soucek bei ihrem Stamm gelang, agglutinabler wurde, kann ich nicht entscheiden, da ich ihn aus äusseren Gründen nicht weiter verfolgt habe. Auch Engel beobachtete bei seinen Proteusstämmen nur eine geringe Neigung zur Agglutination; die höchsten Werte wurden auch von ihm mit dem homologen Serum erreicht.

3. Bacterium lactis aerogenes.

Das agglutinatorische Verhalten des Bact. lactis aerogenes war sehr verschieden. Einige Stämme wurden mit dem homologen Serum hoch

agglutiniert, andere zeigten gar keine oder nur sehr geringe Neigung zur Agglutininbildung. Von dem Serum echter Ruhrkranker wurden einige Stämme bis zu einem Titer von 1 : 50, andere garnicht agglutiniert. Auch gegenüber dem Y- und Flexner-Kaninchenserum verhielten sich alle Stämme recht ablehnend, die meisten Stämme agglutinierten nicht höher als bis zu 1 : 50, nur ein Stamm 1 : 100.

Irgend welche gesetzmässigen Beziehungen zur bakteriologisch echten Ruhr lassen sich also weder bei den Kokken noch bei den Proteusstämmen oder bei den Bact. lactis aerogenes aus ihrem serologischen Verhalten ableiten. Es ist im Gegenteil auffallend, dass sich alle Stämme gegen das Serum von Ruhrkranken ablehnend verhielten. Man kann also wohl sagen, dass keinen dieser Mikroorganismen Ruhrrezeptoren im Organismus angezüchtet worden sind, wie das bei den atypischen Kolistämmen vielfach zu geschehen pflegt, und sich eben durch die Paragglutination ausdrückt. Andererseits kann man nicht verkennen, dass die Kokken, Proteus und das Bact. lactis aerogenes in engen Beziehungen zu ihrem Wirtsorganismus gestanden haben müssen, denn sie wurden von dem Serum des Kranken stets ziemlich hoch agglutiniert; sie können also nicht so ganz einfach saprophytär gelebt haben.

Dass alle diese Stämme mit den Laboratoriumkaninchensera mässig hoch agglutiniert haben, beweist sicher nichts. Man kann immer wieder die Erfahrung machen, dass die verschiedensten Bakterien mit Kaninchensera bis zu 1 : 500 oder sogar noch höher agglutinierten. Dazu kommt, dass diese Agglutination in allen Fällen nicht so grobklumpig war, wie sie eben doch nur für echte Ruhrbazillen charakteristisch ist.

Es fragt sich nun, wie sich die gefundenen Kokken, Proteus- und Aerogenesbakterien serologisch zu den gefundenen atypischen Kolibazillen verhielten und ob sich hier engere Beziehungen entwickelt haben. Um hier einige Klarheit zu schaffen, wurden in geeigneten Fällen Kaninchen mit atypischen Kolistämmen immunisiert und das Verhalten des Immunserums gegenüber den gefundenen Kokken, Proteus- oder Kapselbakterien verfolgt.

Sehr geeignet war hierzu der Stamm 51. Er war aus den Fäzes eines Soldaten M. gezüchtet, der mit schwerer klinischer Ruhr in das Lazarett eingeliefert worden war. Neben diesem Stamm 51, der auf mancher Platte das Bild fast völlig beherrschte (M I), fanden sich grampositive Kokken (M II) und Bact. lactis aerogenes (M III).

Versuch 1. Der Kolistamm 51 war ein typischer Coli imperfectum, bildete wenig Indol, wenig Gas und wurde von Y- und Flexner-Kaninchenserum bis zu 1 : 3000, vom Serum eines Ruhrkranken garnicht agglutiniert. Mit diesem also morphologisch atypischen, hoch paragglutinierenden Kolistamm wurde ein Kaninchen behandelt. Das Ergebnis war, dass dieses Immunserum wie folgt agglutinierte:

Eigener Stamm (C 51) also M I	1:10000
Kokken, M II	1: 1000
Den aus M gezüchteten Kapselbakteriumstamm (Bact. lactis aerogenes) M III	1: 3000
Flexner	1: 10
Shiga	0

Versuch 2. Aus den Fäzes des Unteroffiziers P., der mit schwerer Ruhr eingeliefert wurde, wird ein Kolistamm 187 gezüchtet, der morphologisch eine krisselige Form hat, wenig Indol und wenig Gas bildet, ferner von Flexner-Serum bis 1:1000 agglutiniert wird (P I). In denselben Fäzes fand sich neben den sehr reichlich wachsenden Koliformen Bact. lactis aerogenes, das vom homologen Serum 1:100 agglutiniert wurde, von Flexner- und Y-Serum wurde es 1:50 agglutiniert, vom Serum echter Ruhrkranker garnicht (P II). Mit diesem Stamm C 187 wurde ein Kaninchen behandelt. Das Immunserum zeigte folgendes Verhalten:

Eigener Stamm (C 187) P I	1:5000
Den aus P. gezüchteten Kapselbakterienstamm (Bact. lactis aerogenes) P II	1:5000
Flexner	1: 10

Andere Ruhrstämme agglutinierten garnicht.

Versuch 3. Gefreiter L., klinisch schwere Ruhr. Aus den Fäzes wird ein Kolistamm C 195 (L I) gezüchtet, der einem Imperfektum entspricht. Er bildet wenig Gas und wird von Flexner- und Shiga-Serum bis zu 1:3000 agglutiniert. Mit dem Serum des Pat. agglutiniert er 1:5000. Ausser diesen Kolistämmen wird ein Kokkenstamm (L II) gezüchtet, der mit dem Patientenserum bis 1:1000, aber mit keinem Ruhrserum agglutiniert. Ferner wird ein Bact. lactis aerogenes-Stamm isoliert (L III), der mit dem Patientenserum bis 1:200, mit Flexner-Serum 1:50 agglutiniert.

Weder der Kolistamm noch die Kokken, noch der Lactis aerogenes-Stamm agglutinieren mit dem Serum echter Ruhrkranker.

Mit dem Kolistamm C 195 wurde ein Kaninchen behandelt. Das Immunserum zeigte folgendes Verhalten:

Eigener Stamm (C 195) L I	1:3000
Die aus dem Pat. gezüchteten Kokken (L II)	1: 100
Der aus dem Pat. gezüchtete Bacillus lactis aerogenes (L III)	1:2000
Ein typischer Flexner-Stamm	1: 50
Ein Shiga-Stamm	1: 10

Versuch 4. Kanonier L. wird mit typischer klinischer Ruhr eingeliefert. Aus seinen Fäzes wird ein Kolistamm C 115 (L I) gezüchtet, der morphologisch krisselig wächst, der eine ausgesprochene Flatterform hat, Lackmusmolke nur schwach rötet, Bouillon nicht gleichmässig trübt, wenig Indol und gar kein Gas bildet. Ferner wird ein typischer Proteusstamm (L II) und ein Bact. lactis aerogenes (L III) isoliert. Mit dem Stamm C 115 wird ein Kaninchen behandelt. Das Immunserum zeigte folgendes agglutinatorisches Verhalten:

Eigener Stamm (C 115) L I	1:5000
Der aus dem Patienten gezüchtete Proteus (L II)	1: 50
Der aus dem Pat. gezüchtete Bacillus lactis aerogenes (L III)	1: 100
Ein typischer Flexner-Stamm	1: 50
Ein typischer Y-Stamm	1: 10

Ein Shiga-Stamm wird nicht agglutiniert.

Versuch 5. Jäger H. wird mit schwerer Ruhr eingeliefert. Es wird ein Kolistamm C 146 gezüchtet, der morphologisch krisselig wächst, Lackmusmolke wenig rötet, wenig Indol bildet und wenig gärt (H I). Daneben wird ein vollkommen typischer Kolistamm (HII), ferner ein Proteus (H III) und ein Bact. lactis aerogenes-Stamm (H IV) isoliert. Ein Kaninchen wird mit dem atypischen Kolistamm C 146 vorbehandelt. Das Immunserum zeigte folgendes Verhalten:

Eigener Stamm (C 146) H I	1:3000
Typischer Kolistamm (HII)	1:2000
Bact. Proteus (H III)	1: 50
Bact. lactis aerogenes (H IV)	1:2000
Y	1: 50
Shiga	1: 50

Die andern Ruhrstämme agglutinierten nicht.

Versuch 6. Infanterist Sch. wird sehr schwer ruhrkrank eingeliefert. Es wird ein atypischer Kolistamm (C 203) isoliert, der Coli imperfectum zu entsprechen schien, kein Gas bildete und vom Patientenserum bis 1:3000 agglutiniert wurde (Sch. I). Von dem Serum eines echten Ruhrkranken wurde es bis zu 1:300 agglutiniert. Ferner wurde ein Kokkenstamm (Sch II) und ein Bacillus lactis aerogenes-Stamm (Sch. III) isoliert, beide wurden von dem Serum echter Ruhrkranker garnicht agglutiniert. Dagegen wirkte das Serum des Patienten bei den Kokken bis zu einem Titer von 1:5000.

Mit diesem Stamm C 203 wird ein Kaninchen behandelt; das Immunserum zeigte folgendes Verhalten:

Eigener Stamm (C 203) Sch. I	1:5000
Die isolierten Kokken (Sch. II)	1: 50
Die gezüchteten Kapselbakterien (Bacillus lactis aerogenes) Sch III	1:1000
Ein typischer Flexner-Stamm	1: 50

Bei den anderen Ruhrstämmen agglutinierte das Serum nicht.

Aus diesen Versuchen geht zunächst hervor, dass in allen Fällen das Serum der mit den atypischen Kolistämmen vorbehandelten Tiere viel höher mit den Bakterien oder Kokken, die sich neben diesem atypischen Kolistamm in den Fäzes des Patienten gefunden hatten, als mit Ruhrbazillen agglutinierte.

Man darf also wohl annehmen, dass die Beziehungen der atypischen Kolistämme in jedem Fall zu den gleichzeitig nachgewiesenen Kapselbazillen und Kokken enger, als zu Ruhrbazillen waren.

Das Ergebnis aller dieser Versuche ist also, dass in zahlreichen Fällen von klinischer Ruhr, bei denen sich keine Ruhrbazillen und nur vereinzelt typische Kolirassen nachweisen liessen, atypische Kolistämme mit ganz besonderen Eigenschaften gehäuft anzutreffen waren, und dass neben unspezifischen und vereinzelten Stäbchen und Kokken aller Art Proteus, grampositive Kokken und Kapselbazillen nachweisbar waren. Dass diese atypischen Kolirassen, der Bacillus lactis aerogenes ja sogar die Kokken mit Ruhrserum agglutinierten, beweist zwar eine Rezeptorengemeinschaft höheren Grades für agglutinierende

Immunstoffe; aber es kann aus dieser Tatsache nicht gefolgert werden, dass nun unter allen Umständen auch Ruhrbazillen im Körper anwesend gewesen sein müssen.

Ich habe versucht, die Beziehungen zwischen diesen für die Darmflora dieser Kranken so charakteristischen Keime zu typischen Kolistämmen weiter zu verfolgen, d. h. zu beobachten, unter welchen Umständen die atypischen Kolistämme usw. von echten Kolirassen verdrängt werden.

Zu diesem Zweck habe ich in Bouillon die isolierten atypischen Kolibazillen, in einer anderen Bouillon die isolierten Kapselbazillen, in einer dritten Bouillon die isolierten Kokken mit einem typischen Kolistamm im gleichen Verhältnis gemischt. Von dieser Mischung wurden dann auf Endoplatten gleichmässige Aussaaten gemacht. Hier zeigte sich, dass dieser typische Kolistamm, der seit längerer Zeit im Laboratorium gezüchtet war, nicht zur Entwicklung kommen konnte und stets in seinem Wachstum, sei es durch die Kapselbazillen, sei es durch die atypischen Kolistämme, sei es durch die Kokken, unterdrückt wurde.

Anders verhielten sich atypische Rassen, die gleichzeitig mit atypischen Stämmen oder Kapselbazillen bei Patienten gefunden wurden.

So wurde bei Infanterist L. ein typischer Kolistamm neben einem Coli imperfectum, grampositive Kokken und Kapselbazillen nachgewiesen. Im Gegensatz zu dem Coli imperfectum zeigte dieser Kolistamm keinerlei Paragglutination. Von dieser typischen Kolirasse wurde eine Platinöse in Nährbouillon getan, die drei Stunden später mit derselben Menge das Coli imperfectum infiziert wurde. Ein gleicher Versuch wurde mit dem Bacillus aerogenes, und ein dritter mit den Kokken angestellt. Nach 24 Stunden wurden Aussaaten auf Endoagar bei sehr grossen Verdünnungen hergestellt. Hier zeigte sich nun am nächsten Tage bei der Auszählung, dass dieser typische Kolistamm sowohl das Coli mutabile, wie die Kapselbazillen als auch die Kokken ausserordentlich überwuchert hatte; er beherrschte die Platten fast vollkommen.

Dieses Verhalten konnte ich noch mehrfach feststellen, während in anderen Fällen immer wieder die persönlichen typischen Kolistämme von den andern Keimen zurückgedrängt wurden.

Es müssen also bei einer Anzahl von Patienten in vivo Stoffe vorhanden sein, die diese ausserhalb des Körpers bisweilen so günstigen Ueberwucherungsbedingungen für den typischen Kolistamm verschlechtern.

Als diese Versuche abgeschlossen waren, erschien die wertvolle Arbeit von Nissle[1]), der, von ähnlichen Versuchen ausgehend, die antagonistische Kraft der

1) Nissle, Deutsche med. Wochenschr. 1916.

Kolibakterienrassen gegenüber Infektionserregern in der Form des „antagonistischen Index“ bestimmt hat. Das antagonistische Verhalten. für das nach den Untersuchungen von Nissle weder der Grad der Milchsäurebildung noch andere biologische Funktionen, noch auch die Ausscheidung irgend welcher toxischen Produkte in das Nährsubstrat als Ursache in Betracht kommen, findet sich in gleichem Masse wie gegen Typhusbazillen auch gegen sämtliche pathogene Darmbakterien; ja es liess sich mit Hilfe eines Kolistammes, der atypische Eigenschaften hatte, nachweisen, dass ein Kolistamm den andern verdrängen kann. Diese ausserordentlich wichtigen Tatsachen werden von Langer[1]) so erklärt, dass die von Nissle gefundenen Unterschiede in der Ueberwucherungsfähigkeit der einzelnen Kolirassen gegenüber anderen Keimen durch Verschiedenheit ihrer Wachstumsintensität zustande kommen. Mit der Feststellung der verschiedenen Wachstumsintensität wäre dann eine wichtige Erklärung für die bisher dunkle Tatsache gefunden, dass gelegentlich bei durchaus erprobten Methoden der Nachweis der Infektionserreger in den Fäzes dauernd misslingt, während er in anderen Fällen ohne weiteres möglich ist. Der Ueberwucherungsfähigkeit bestimmter Kolimassen kann ferner ein gewisser Wert für die tatsächliche Verdrängung pathogener Keime im Organismus zugesprochen werden, sofern die Ansiedlung der lokalisierenden Bakterien im gleichen Darmabschnitt erfolgt, z. B. bei Dysenterie.

Ob nun tatsächlich Ruhrbazillen in den von mir beobachteten Fällen durch überwuchernde Begleitbakterien so unterdrückt wurden, dass sie nicht nachgewiesen werden konnten, scheint mir nicht wahrscheinlich gewesen zu sein, denn sonst müssten doch viel häufiger Ruhrbazillen gefunden worden sein, als es tatsächlich der Fall war. Nun ist allerdings nach mündlicher Mitteilung des Armeepathologen Prof. Pick bei der nicht kleinen Anzahl von Leuten, die an diesen ruhrähnlichen Erkrankungen gestorben waren, der Nachweis von Ruhrbazillen in der Leiche tatsächlich geglückt. Man könnte aus diesem Befunde folgern, dass es sich wahrscheinlich auch in den andern Fällen um echte Ruhr gehandelt haben dürfte. Diese Befunde scheinen mir indessen, so wichtig sie auch sind, nicht in diesem Sinne verwendet werden zu können. Diese Leute sind eben — wie ich glaube — gestorben, weil sich tatsächlich bei ihnen eine echte Ruhr entwickelt hatte. Dass es sich dagegen in den überaus zahlreichen und gutartig verlaufenden Fällen um echte Bazillen gehandelt hat, ist auch durch die Leichenbefunde nicht erhärtet. Im übrigen soll die ganze ätiologische Frage hier gar nicht diskutiert werden. Es sollte nur ein objektives Bild der Darmflora gegeben werden, die sich bei diesen ruhrartigen Darmerkrankungen findet.

Zusammenfassung.

Bei zahlreichen Fällen von klinischer Ruhr, bei denen sich keine Ruhrbazillen nachweisen liessen, fanden sich atypische Kolistämme, die morphologisch in ihren biologischen Eigenschaften und in ihrem serologischen Verhalten charakteristische Eigenschaften boten. Daneben fanden sich ausser unspezifischen Stäbchen und Kokken aller Art ausser-

---

1) Langer, Deutsche med. Wochenschr. 1917.

ordentlich häufig grampositive Kokken, Bacillus lactis aerogenes und bisweilen auch Proteusstämme. Nicht nur die atypischen Kolistämme, sondern auch die Kapselbazillen und einzelne Kokkenstämme wurden durch Ruhrserum agglutiniert.

Das Serum der mit atypischen Kolistämmen vorbehandelten Tiere agglutinierte Ruhrbazillen nur wenig, dagegen die Bakterien oder Kokken, die sich gleichzeitig mit diesen atypischen Kolistämmen vorgefunden hatten, sehr hoch.

Die Paragglutination der atypischen Kolistämme, Kokken und Kapselbazillen ging mit der Fortzüchtung verloren, im gleichen Masse gingen bei den atypischen Kolirassen die atypischen Eigenschaften zurück.

Die Wachstumintensität typischer Kolistämme war in einigen Fällen ausserhalb des Körpers gegenüber den atypischen Stämmen und den anderen begleitenden Mikroben viel grösser als im Körper selbst. Durch einen unpersönlichen Laboratoriumskolistamm konnten weder die atypischen Kolistämme noch die Kapselbakterien oder die isolierten Kokken überwuchert werden.

VII.

Aus der medizinischen Universitäts-Poliklinik Zürich
(Vorstand: Prof. Dr. Naegeli).

Eine klinische Methode der Blutkörperchen-volumbestimmung.

Von

Oberarzt Dr. **Albert Alder.**

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Die heutige Literatur über die Bestimmung des Blutkörperchenvolumens enthält eine Menge Methoden, die wohl theoretisches Interesse bieten, für den Kliniker aber zu umständlich oder zu ungenau sind, als dass er sich mit ihnen befassen könnte. Die Schwierigkeit liegt meist darin, dass die Untersuchungen mit einer grösseren Blutmenge ausgeführt werden müssen. Zu einer erheblichen Blutentnahme, z. B. durch Venenpunktion, wird man sich aber ungern entschliessen, denn einerseits erhält man dabei, zumal nach Stauung, nicht die Werte, die dem arteriellen Blute entsprechen, andererseits stehen Eingriff und Wert der Kenntnis des Blutkörperchenvolumens in zu grossem Gegensatz zu einander. Nur wenn es möglich wäre, die Bestimmung auf einfachem Wege mit 1—2 ccm Blut auszuführen, die durch Stich in die Fingerbeere leicht zu gewinnen wären, dann hätte sie Aussicht, in den Kreis klinischer Methoden eingezogen zu werden.

Ich habe im Institut von Prof. Naegeli die Frage der Blutkörperchenvolumbestimmung geprüft und im folgenden den Versuch gemacht, eine klinisch verwertbare Methode auszuarbeiten.

Von den bis heute bekannten Bestimmungsarten müssen die Sedimentier- und Hämatokritmethode als roh und unwissenschaftlich ausser Acht gelassen werden. Auf ihre Unzulänglichkeit ist schon von anderer Seite hingewiesen worden. Die Bestimmung mit Hilfe des elektrischen Leitvermögens, auf die man grosse Hoffnung setzte, hat sich nicht behaupten können; die nötigen Grundlagen fehlen teilweise noch heute. Aus diesen Gründen habe ich diese, wie auch die übrigen Methoden der direkten Bestimmung verlassen und mich den indirekten zugewandt. Das Prinzipielle derselben besteht darin, dass man eine bestimmte Menge Blut mit einer isotonen Lösung, z. B. physiologischer Kochsalzlösung, versetzt, sedimen-

tieren lässt und physikalisch-chemische Eigenschaften der Mischungsflüssigkeit mit denjenigen des Vollplasmas und der reinen physiologischen Kochsalzlösung vergleicht. Kennt man das physikalisch-chemische Verhalten bekannter Gemische, so ist es möglich, das Volumen des Plasmaanteiles anzugeben, wenn die entsprechenden Eigenschaften des Gemisches und die der einzelnen Komponenten bekannt sind.

Der erste Versuch in dieser Richtung stammte von den Gebrüdern Bleibtreu. Sie verglichen das spezifische Gewicht und auch den Stickstoffgehalt und berechneten daraus das Plasmavolumen. Die Methode, die ursprünglich mit 0,6 proz. Kochsalzlösung ausgeführt wurde, ist später von Eykmann korrigiert und ergänzt worden. Praktisch scheitert die Bestimmung daran, dass man nicht mit kleinen Blutmengen auskommt und die Technik umständlich und zeitraubend ist.

Im Jahre 1909 ist dann unter Leitung von Hess in der Dissertation von Ulmer der Versuch gemacht worden, das Plasma- bzw. Blutkörperchenvolumen auf ähnliche Weise unter Verwendung der Viskosität festzustellen. Auf verschiedenem Wege gelang es, die Bestimmung mit einer angeblichen Fehlerbreite von 0,9 pCt. bzw. 1,5 pCt. durchzuführen. Ein endgültiges Urteil über die Genauigkeit der Methode konnte der Autor aber nicht gewinnen, die kleine Versuchsreihe reichte hierfür nicht aus. Weitere einschlagende Untersuchungen fehlen. Eine Kritik ist nicht gefolgt, es blieb bei dieser einen Arbeit.

Bei der stets wachsenden Bedeutung viskosimetrischer Bestimmungen in der Hämatologie hielten wir es inzwischen für angezeigt, die Ulmer'sche Methode auf ihre Tauglichkeit hin zu prüfen. Das Resultat war nicht günstig. Wir konnten uns überzeugen, dass es nicht möglich ist mittels der Viskosität zuverlässige Volumbestimmungen durchzuführen. Die Schwierigkeit liegt vor allem in dem Unvermögen, feine Unterschiede, wie sie bei Plasma-Kochsalzmischungen vorkommen, nachzuweisen. Das Instrument von Hess, das wir als bestes unseren Untersuchungen zu Grunde legten, bietet eine zu grosse Unsicherheit in der Bestimmung der zweiten Dezimale, auf die es hier eben ankommt. Inwieweit modifizierte Apparate Besserung schaffen könnten, bleibe dahingestellt. Aber auch dann sind genaue Werte nur bei grosser Vertrautheit mit dem Instrument und peinlichster Sauberkeit zu erreichen. Die „Substitutionsmethode", bei der das Serum abgehebert und durch isovisköse Gummilösung ersetzt wird, enthält von Anfang an einen gewissen Fehler dadurch, dass immer etwas Serum im Blute zurückbleibt. „Verdichtung" und „Verdünnung" bieten einfachere Verhältnisse. In einem Falle setzt man isotone Gummilösung mit hoher Viskosität, im anderen physiologische Kochsalzlösung zu.

Die Bestimmung auf diesem Wege verlangt, dass man vorerst Normalkurven herstellt, die es ermöglichen, den Plasmaprozentgehalt

abzulesen. Zu diesem Zwecke wird ein Koordinatensystem angelegt, deren Ordinate die Viskositätswerte, die Abszisse den Prozentgehalt am Plasma angibt. Dann stellt man Plasma-Kochsalzmischungen in bekanntem Verhältnis her und fügt die bestimmten Werte als Korrelationspunkte in das Koordinatensystem ein.

Es zeigt sich dabei folgendes Bild: Sämtliche Werte liegen in einer Linie, die gebogen von *o* (siehe Abb. 1) aufsteigt. Hat man eine solche Kurve angelegt, so ist es möglich, die prozentuale Plasmamenge jeder Mischung anzugeben, wenn man deren Viskosität bestimmt und aus der Kurve abliest, welchem Mischungsverhältnis dieselbe entspricht. Stellt man sich vor, man hätte für jedes Plasma, gleich welcher Viskosität z. B. von 1,6 bis 2,3, Kurven, so wäre es möglich in jedem Blute den Anteil der Formelemente durch zwei Bestimmungen, nämlich die des Vollplasmas und die des Gemisches, zu ermitteln.

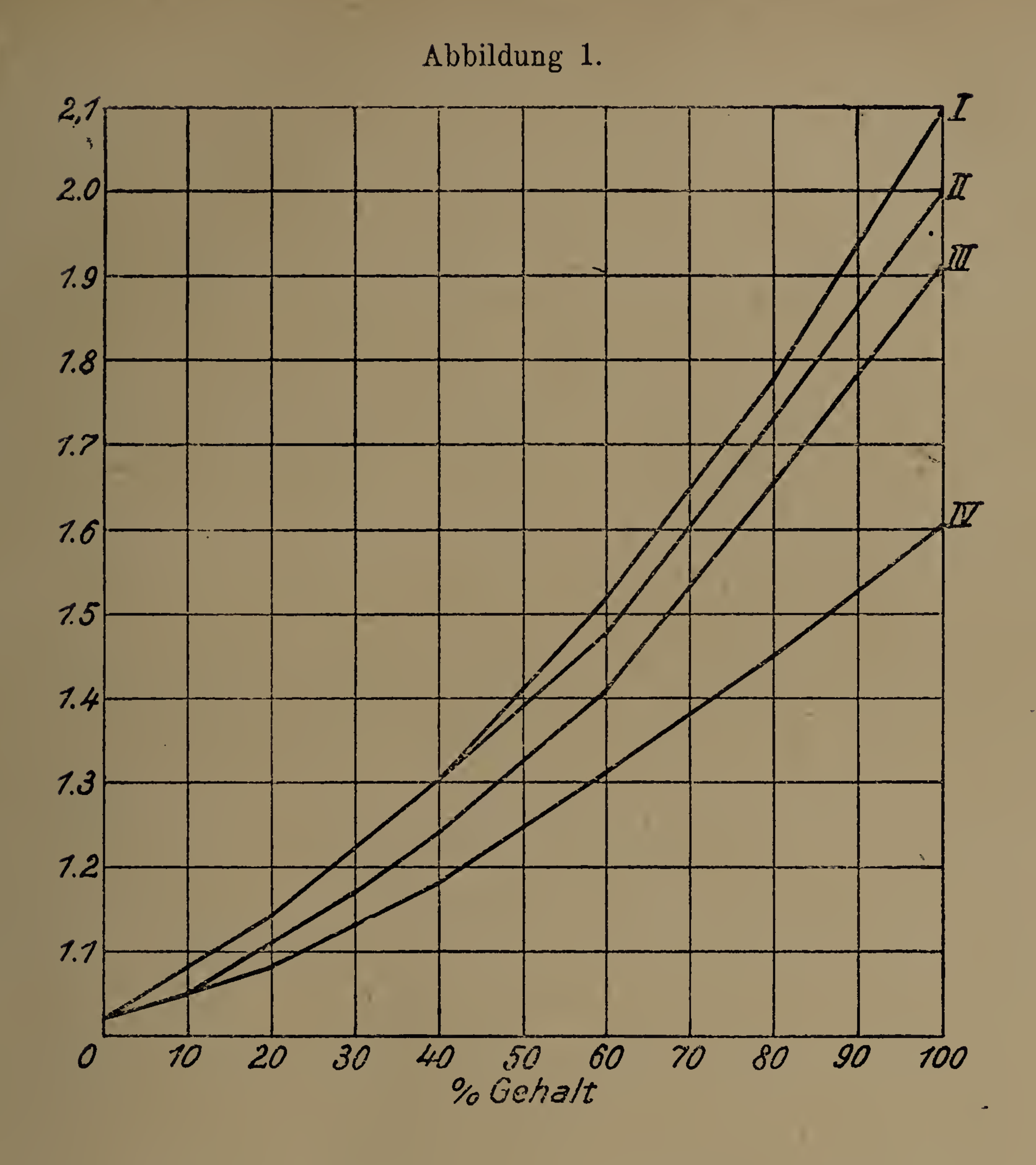
Ulmer gebrauchte für seine Arbeit defibriniertes Pferdeblut. Für die Untersuchungen am Menschen müsste vom Plasma ausgegangen werden. Als Verdünnungsflüssigkeit kam in unseren Versuchen physiologische Kochsalzlösung in Anwendung, die sich am zweckmässigsten erwies. Benützt man nämlich Gummilösung, so muss man die zwischen 2,0 und 5,0 schwankenden Werte mit dem Blutviskosimeter bestimmen; benützt man aber Kochsalzlösung, so kann man mit dem feineren Serumviskosimeter arbeiten, wobei es wahrscheinlich ist, dass man zu genaueren Werten kommt. Dann darf noch etwas nicht ausser Acht gelassen werden. In der hochviskösen Gummi-Blutmischung bleiben die Blutplättchen sehr lange suspendiert. Man muss deshalb zentrifugieren und läuft Gefahr, die Viskosität dabei artifiziell zu verändern.

Von einer grösseren Anzahl eigener Versuche sollen nur vier Kurven dargestellt werden. Die Mischungen wurden mit einer Tuberkulinspritze ($^1/_4$ ccm) mit feinster Nadel hergestellt. Die erhaltenen Zahlen sind folgende:

Prozentgehalt Plasma	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4
0	1,02	1,02	1,02	1,02
10	—	—	1,05	—
20	1,14	1,14	1,11	1,08
30	—	—	1,17	—
40	1,305	1,305	1,24	1,18
50	1,41	1,39	—	1,25
60	1,52	1,48	1,41	1,31
80	1,78	1,74	1,66	1,45
100	2,10	2,00	1,92	1,61

Es wurde das Mittel zweier Bestimmungen notiert, die jeweils gleich waren oder im Maximum um 0,03 differierten.

Abbildung 1.



Die Eigenschaften der drei untersuchten Plasmen waren folgende:

I bot niedrige Refraktion	R = 60,5 =	pCt.	Eiweiss	$\eta_2 = 2{,}1$
II hatte höhere Refraktion	R = 63,5 =	„	„	$\eta_2 = 2{,}0$
III entsprach ungefähr I mit	R = 59,0 =	„	„	$\eta_2 = 1{,}92$
IV war ein Serum mit	R = 56,0 =	„	„	$\eta_2 = 1{,}61$

Plasma I war nach diesen Angaben und Kontrolle mit der Rohrerschen Tabelle eiweissärmer, aber reicher an Globulinkörpern als Plasma II. In der Figur verlaufen beide Kurven bis zum Plasmaprozentgehalt 40 gemeinsam, dann gehen sie auseinander. Bei Plasma III ist der Anstieg flacher, die Kurve gleicht in ihrem Verlauf der Kurve I. Das eiweissreiche Plasma II unterscheidet sich nun von I und III dadurch, dass die Viskosität in den Mischungen mit geringem Plasmagehalt höhere Werte ergibt als man sie erwarten würde. Diese Beobachtung führt zu dem Schluss, dass Plasmen mit entsprechender Viskosität, aber verschiedenem Eiweissgehalt nicht gleiche Kurven zeigen. Es ist somit nicht möglich, Normalkurven aufzustellen. Daran scheint mir die Methode zu scheitern, auch wenn die Ablesung der Viskosität einwandfrei erfolgen könnte.

Die Richtigkeit dieser Annahme muss allerdings späterhin mit genaueren Instrumenten überprüft werden.

Lassen wir diesen Punkt vorläufig ausser Acht. Die Volumenbestimmung des Plasmas bzw. Blutkörperchenanteils ging wie folgt vor sich:

Man stellt eine Mischung von Blut mit physiologischer Kochsalzlösung in bekanntem Verhältnis her, lässt sedimentieren und ermittelt die Viskosität der sich abscheidenden Flüssigkeit. Ebenso bestimmt man die Viskosität des Vollplasmas. Nun trägt man den erhaltenen Mischungswert in die Kurve des betreffenden Plasmas ein und liest den Prozentgehalt ab. Mit Hilfe dieser Zahl kann man das Volumen des Plasmas bestimmen nach dem Satze: Das Plasmavolumen verhält sich zum Kochsalzvolumen, wie sich in der Mischung der Plasmaprozentgehalt zum Kochsalzprozentgehalt verhält.

Die Prüfung der Ulmer'schen Methode bietet nach unseren Untersuchungen wohl die Möglichkeit der ungefähren Volumbestimmung, zeigt aber, dass die Fehlerbreite viel beträchtlicher ist als sie angenommen wurde. Für klinischen Gebrauch eignet sie sich nicht.

Refraktometrische Methode.

Die Suche nach einer Bestimmungsart, die nicht nur bei grosser Uebung und umständlicher Versuchsanordnung gute Resultate versprach, führte uns schliesslich znr Refraktionsmethode.

Nachdem wir unsere Arbeit durchgeführt hatten, stiessen wir in der Literatur auf die Untersuchungen von Bence (Zentralbl. f. Physiol., 1906, Bd. 19, S. 199), und fanden ebenso eine Anzahl refraktometrisch erhaltener Volumzahlen bei Kämmerer und Waldmann (Blutmengebestimmung nach v. Behring u. a. quantitative Untersuchungen der Blutbestandteile, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1913, Bd. 109). Im Folgenden sollen unsere unabhängig gefundenen Resultate erörtert, die Methode auch einer eingehenden Kritik unterzogen werden.

Aehnlich wie bei der Prüfung der Viskosität bekannter Mischungen studierten wir erst das gegenseitige Verhalten der Refraktion. Die Bestimmungen wurden mit dem Pulfrich'schen Eintauchrefraktometer ausgeführt.

Prozentgehalt Plasma	Versuch I		Versuch II		Versuch III	
	Gefundener Wert	Berechneter Wert	Gefundener Wert	Berechneter Wert	Gefundener Wert	Berechneter Wert
100	63,4	—	59,0	—	56,0	—
80	54,6	54,7	51,0	51,2	49,3	49,3
60	46,3	46,0	43,4	42,7	41,3	41,9
50	41,6	41,7	39,1	39,5	37,7	38,3
40	37,5	37,4	35,5	35,6	34,0	34,6
20	28,5	28,7	27,7	27,8	26,7	27,3
0	20,0	—	20,0	—	19,4	—

Tragen wir die erhaltenen Werte wieder in ein Koordinatensystem ein, deren Ordinate die Pulfrich'schen Einheiten angibt. Bei der

graphischen Darstellung befinden sich die Punkte auf einer Geraden, die den Refraktionspunkt der Kochsalzlösung mit demjenigen des Plasmas verbindet. Somit liegen viel einfachere Verhältnisse als bei der Viskosität vor. Die Herstellung von Kurven fällt weg, die Refraktion des Gemisches kann auch berechnet werden.

Nach Tigerstedt kommen Zucker und Kochsalz im Serum frei gelöst vor und sind nicht an die Eiweissstoffe gebunden. Der Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung verdünnt das Plasma, bewirkt aber keinerlei Eiweissveränderungen. Die in unserer Versuchsreihe vorkommenden geringen Schwankungen sind Fehlern in der Herstellung der Mischungen zur Last zu legen. Bei Verwendung der Pipette, die später noch erwähnt werden soll, ergeben sich keine oder verschwindend kleine Unterschiede. Reiss sagt, dass in Gemischen die gefundenen mit den berechneten Werten nicht völlig übereinstimmen und dass die geringen Abweichungen offenbar auf feineren, bei der Lösung einer Substanz und bei Vermischung von Flüssigkeiten stattfindenden Vorgängen beruhen, über deren Natur man nichts Näheres aussagen könne. Für Plasma-Kochsalzmischungen trifft dies nicht zu. Wie genau die Werte sind, zeigen folgende Kontrollen:

	R_p	R_k	Berechneter Wert	Gefundener Wert	Mischung 1 : 1
1	59,7	19,1	39,4	39,4	H.-Plasma
2	60,2	19,1	39,65	39,55	do.
3	56,5	19,1	37,8	37,8	Serum
4	57,9	19,1	38,5	38,5	H.-Plasma
5	55,5	19,1	37,3	37,2	Ox.-Plasma
6	56,9	19,1	38,0	38,0	do.

Der gefundene Wert liegt gleich oder er geht um 0,1 unter den berechneten. Das bedeutet im Maximum einen Fehler von 0,2 pCt. zu Ungunsten des Plasmateils.

Das Plasmavolumen in seiner Mischung mit physiologischer Kochsalzlösung lässt sich nach folgender Formel berechnen:

R_p = Refraktion des Vollplasmas,
R_k = Refraktion der Kochsalzlösung,
R_m = Refraktion des Gemisches,
Y = Plasmaprozentgehalt der Mischungsflüssigkeit,
Z = Kochsalzprozentgehalt der Mischungsflüssigkeit.

Es lässt sich die Gleichung aufstellen:

$$Y\,R_p + Z \cdot R_k = (Y + Z)\,R_m.$$

Setzt man $Z = 100 - Y$ ein und rechnet auf Y aus, so ist

$$Y = \frac{100 \cdot (R_m - R_k)}{R_p - R_k}$$

Verwendet man eine Mischung mit bekanntem Volumen Blut und Kochsalzlösung, z. B. 1 : 1, dann verhält sich in der Mischung das Plasma-

volumen zum Volumen der Kochsalzlösung wie sich der Plasmaprozentgehalt zum Kochsalzprozentgehalt verhält.

X = Plasmavolumen,
K = Kochsalzvolumen.

Die Gleichung lautet also

$$X : K = Y : 100 - Y$$
$$X = \frac{KY}{100 - Y}$$

Setzt man aus der oberen Gleichung Y ein, so entsteht zuletzt

$$X = \frac{K \cdot (R_m - R_k)}{R_p - R_m}$$

K ist in der Mischung 1 : 1 = 1.
X ist dann

$$X = \frac{R_m - R_k}{R_p - R_m}$$

oder, wenn man das Volumen in Prozenten angeben will, 100 mal grösser.

Die korpuskulären Elemente machen dann den Rest 100 — X aus

$$FE = \text{Formelemente} = 100 - \frac{100 \cdot (R_m - R_k)}{R_p - R_m}$$

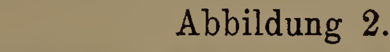
Nach dieser Formel lässt sich der Anteil, den die Blutkörperchen ausmachen, aus den Refraktionen von Plasma, Gemisch und Kochsalzlösung berechnen. Da der letzte Wert nur bei Herstellung der Lösung bestimmt zu werden braucht, genügen für gewöhnlich zwei Bestimmungen.

Praktisch wird die ganze Untersuchung in einfachster Form folgendermassen durchgeführt:

Die Person, bei der die Volumbestimmung ausgeführt werden soll, bekommt ein warmes Handbad. Nach genügender Arterialisierung erfolgt der Einstich in die Fingerkuppe mit der Francke'schen Nadel. Das bei leichtem Drucke hellrot und lebhaft ausfliessende Blut wird in einem Glasröhrchen aufgefangen, in das man zuvor einige Körnchen Hirudin gebracht hat. Während des Abtropfens wird das Gläschen beständig geschüttelt. Nach Entnahme von ungefähr 1—2 ccm stellt man die Mischung her.

Wir benützten zu diesem Zwecke die Pipette für Verdünnungsflüssigkeit, wie sie bei der Blutkörperchenzählung nach Hayem-Sahli verwendet wird. Dieselbe stammt von Leitz in Wetzlar. Sie fasst im ganzen 0,5 ccm. Die sich aus dieser Menge abscheidende Flüssigkeit genügt, um die Refraktionsbestimmung auszuführen. Von der nämlichen Firma ist aber auch eine grössere, 1 ccm haltende Pipette zu beziehen, die sehr zweckmässig ist, da eine entsprechend grössere Flüssigkeitsmenge zur Verfügung gestellt wird. Man saugt aus dem Gläschen mit hirudinisiertem Blute bis zum Teilstrich zwischen den beiden Ampullen Blut auf, bis zum zweiten Teilstriche (500 cmm) physiologische Kochsalz-

lösung. Dann trocknet man die Kapillare und bläst den ganzen Inhalt der Pipette langsam in ein kleines Gläschen oder eine Uhrschale, vermischt Blut und Kochsalzlösung, saugt 1—2 mal wieder in die Pipette auf, um die an den Innenwänden derselben haftende Flüssigkeit auch in die Mischung zu bringen, und bläst die somit gut vermischte Blut-Kochsalzlösung zuletzt in ein feines Gläschen, das man verpfropft. Das übrige hirudinisierte Blut sowie das hergestellte Gemisch werden der Spontansedimentierung im Eisschrank überlassen. Zentrifugieren ist nur unter den später erwähnten Bedingungen zulässig.


Abbildung 2.



Pipette für die Verdünnungsflüssigkeit nach Hayem-Sahli.

Nach einigen Stunden haben sich die Formelemente so weit abgesetzt, dass man die Refraktion bestimmen kann. Besser ist es, man lässt die Gläschen noch etwas länger, z. B. über Nacht, im Eisschrank stehen. Die Mischungsflüssigkeit ist in dieser Zeit vollständig klar geworden, das Plasma sieht hingegen oft noch etwas trübe aus, da sich die Blutplättchen noch nicht sedimentiert haben. Man pipettiert daher die Flüssigkeit ab und zentrifugiert. Die Plättchen setzen sich am Boden ab, das Plasma wird völlig klar. Nun bestimmt man Refraktion von Plasma, Mischungsflüssigkeit und Kochsalzlösung, sofern letztere nicht schon bekannt ist, und setzt die Werte in die Gleichung ein.

Kritik der Methode.

Wir haben schon oben ausgeführt, dass von allen Untersuchungsmethoden chemisch-physikalischer Art die Refraktion sich für die Volumbestimmung besonders eigne. Ausschlaggebend ist die Leichtigkeit, mit der dieselbe ausgeführt werden kann, und vor allem der Umstand, dass ein einziger Tropfen hierzu genügt. Die Werte schwanken bei mehrmaliger Ablesung meist nicht um 0,1 des Pulfrich'schen Apparates. Die Grenzlinien sind bei Verwendung klarer Flüssigkeiten scharf und tiefschwarz. Besteht aber eine Trübung durch Blutkörperchen, Plättchen oder Chylus, so werden sie unscharf und es können kleine Ablesungsfehler die Folge sein. Durch Zentrifugieren sind die erstgenannten Formen leicht zu entfernen; chylöse Plasmen vermeidet man dadurch, dass man die Untersuchung in die Morgenstunden verlegt.

Das Plasma.

Kämmerer und Waldmann, die eine Anzahl Fälle refraktometrisch prüften, kamen in ihrer Arbeit zu dem Schluss, das ganze Verfahren sei unsicher und nur mit Vorsicht zu bewerten. Sie behaupteten, das Plasma

wäre inkonstant und veränderte sich in seinen refraktometrischen Eigenschaften rasch, man könnte oft schon am folgenden Tage keine brauchbaren Werte mehr erzielen. Diese Angaben, die unseren eigenen Erfahrungen nicht entsprachen, veranlassten uns zur Prüfung der Frage.

Das Plasma stellt eine klare Flüssigkeit dar, das die gleiche Farbe wie das Serum, aber mit etwas intensiverem Tone aufweist. Bei hellem Serum zeigt das zugehörige Plasma meist einen leichten Stich ins Gelbliche. Die Trübung, die in den ersten Stunden der Sedimentierung vorhanden ist, beruht in der Grosszahl der Fälle auf dem Vorhandensein von Blutplättchen. Dies kann man durch Zentrifugieren und Färben des Niederschlags ohne Schwierigkeit nachweisen. Plasmen mit hoher Viskosität und Refraktion halten die Plättchen mitunter tagelang in Suspension.

Zur Gewinnung des Plasmas setzt man 1 ccm Blut bei der Entnahme 0,2 mg Hirudin (erhältlich bei Sachsse & Co. in Leipzig) oder 2 mg Kalium- oder Natriumoxalat zu.

Vom Oxalsalz wissen wir aus den Studien von Arthus und anderen, dass es die löslichen Kalksalze fällt. Die genaue Wirkungsweise des Hirudins aber ist zurzeit noch nicht geklärt. Auf jeden Fall scheint das Hirudin einen anderen Einfluss auszuüben als das Oxalat. Unsere Untersuchungen ergaben, dass Hirudin und Oxalatplasma sowohl refraktometrisch als auch viskosimetrisch sehr stark verschieden sind.

Dies zeigt folgende Zusammenstellung:

Versuch	Serum		Oxalatplasma		Hirudinplasma	
	R	η	R	η	R	η
1	57,2	1,72	56,5	1,75	59,7	1,93
2	58,4	1,76	57,3	1,80	59,2	1,93
3	59,5	1,75	58,9	1,86	60,3	1,93
4	55,4	1,70	55,6	1,85	58,4	2,04
5	62,3	1,80	61,4	1,86	63,9	2,03
6	58,3	1,73	57,5	1,92	60,3	2,03
7	56,5	1,72	55,5	1,72	57,9	1,89
8	57,4	1,66	57,5	1,92	60,5	1,94
9	57,9	1,66	57,1	1,71	59,7	1,85
10	58,6	1,95	60,4	2,35	61,5	2,40

Das Hirudinplasma ergibt in allen Fällen höhere Viskosität und höhere Refraktion als das zugehörige Serum. Der Zuwachs beträgt, nach einer grossen Anzahl von Bestimmungen beurteilt, für die Refraktion durchschnittlich 1,5 bis 3,0 Pulfrich'sche Einheiten, für die Viskosität 0,17 bis 0,3.

Reine Albuminlösungen von mittlerer Serumrefraktion (58,0), die um eine Pulfrich'sche Einheit verschieden sind, differieren in der Viskosität um etwa 0,02, Globulinlösungen unter gleichen Bedingungen um etwa 0,04, das Fibrinogen um 0,1 bis 0,15. Das Fibrinogen beeinflusst also in ganz besonders hohem Grade die Viskosität.

Vergleicht man Serum und Hirudinplasma, so findet sich ein gesetzmässiges gegenseitiges Verhalten. Ich habe die physiologischen Schwankungen des Serums mit Berücksichtigung des Verhältnisses von Albuminen zu Globulinen im Arch. f. klin. Med., Bd. 126, publiziert. Man kann bei Verwendung der Naegeli-Rohrer'schen Albumin-Globulin-Tabelle zeigen, dass die Zusammensetzung der Eiweisskomponenten in der Tageskurve prozentual die gleiche bleibt. Trägt man in diese Tafel auch die Hirudinplasmawerte ein, so bewegen sich die erhaltenen Punkte ähnlich wie die Serumpunkte in den Kurven. Sie machen genau gleiche Schwankungen mit.

Das Hirudin in der verschwindend kleinen Menge von kaum 1 mg übt keinen nachweisbaren Einfluss auf Refraktion und Viskosität aus. Das mit Hirudin gewonnene Plasma ist nach unseren Untersuchungen ein absolut konstanter Blutbestandteil, die Schwankungen in Refraktion und Viskosität sind physiologisch bedingte.

Nicht so das Oxalatplasma. Dass man durch Oxalatzusatz das Plasma verändert, dürfte durch die angeführten Zahlen bewiesen sein. Die Refraktion steht auffallenderweise oft tiefer als die Serumrefraktion, die Viskosität liegt zwischen derjenigen des Serums und des Hirudinplasmas. Graphisch dargestellt fehlt die Gesetzmässigkeit im Verhalten zum Serum. Wir haben das Plasma wohl in unbekannter Art verändert. Damit klären sich auch die Angaben von Kämmerer und Waldmann, die mit oxaliertem Blute arbeiteten.

Die Veränderung der Viskosität durch Oxalzusatz erwähnt schon Pfeiffer (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 33, S. 253). Er benützte den Apparat nach W. Ostwald.

Die Ausflusszeiten waren in dem erwähnten Falle für Serum 278 Sekunden, für oxaliertes Serum 276 Sekunden, für oxaliertes Plasma 298 Sekunden. Für oxaliertes Serum zeigte sich demnach eine Verkürzung der Ausflusszeit.

Aus den vorliegenden Untersuchungen darf wohl mit Bestimmtheit die Schlussfolgerung gezogen werden, dass man den Volumbestimmungen das konstante Hirudinplasma zu Grunde legen muss, wenn man brauchbare und zuverlässige Werte bekommen will. In den Fällen, in denen wir mit beiden gerinnungshemmenden Stoffen arbeiteten, bekamen wir mit Kaliumoxalat geringere Volumprozente für die Formelemente.

Verdünnung: Aus praktischen Gründen verwendeten wir die Mischung Blut-Kochsalzlösung 1 : 1. Dieses Verhältnis kann mit der Sahli'schen Pipette sehr genau erhalten werden. Kontrollen zeigten, dass Mischungen mit dem gleichen Blute scharf übereinstimmende Werte ergaben.

Auch bei verschiedenem Verdünnungsgrad kommt man entgegen der Ansicht von Kämmerer und Waldmann zu entsprechenden Resultaten.

Ein Versuch, bei dem die Mischungen mit Tuberkulinspritze und feiner Hohlnadel hergestellt wurden, zeigten folgende Werte:

Blut		Kochsalz	Formelemente
1	:	1	45,5 pCt.
1	:	2	47,3 „
2	:	1	45,8 „
4	:	1	47,9 „

Mit der Pipette erhielt man den Wert 47,0 pCt.
Anderer Versuch mit Pipette 1 : 1 = 37,6 „
2 : 1 = 38,4 „

Dies bedeutet doch ein klinisch genügendes Uebereinstimmen.

Nachdem wir die Eigenschaften des Plasmas auf ihre Konstanz geprüft haben, und zu dem Schlusse gekommen sind, dass man dasselbe wohl den Untersuchungen zu Grunde legen kann, und da eine Veränderung durch verschiedene Verdünnungsgrade auch nicht eintritt, dürften die Bedenken gegen die refraktometrische Volumbestimmung nicht mehr zu Recht bestehen.

Die Fehlerquellen der Methode sind im übrigen nicht gross. Als erste Vorsichtsmassregel muss daran erinnert werden, dass jegliches Quetschen bei der Blutentnahme zu vermeiden ist.

Pipettenfüllung. Sie geschieht am besten unmittelbar nach der Blutentnahme, da dann noch keine Sedimentierung eingetreten ist. Einige Versuche haben gezeigt, dass man das hirudinisierte Blut auch aufheben und die Kochsalzmischung zu einer beliebigen Zeit später herstellen kann. Man muss dabei die ursprünglichen Verhältnisse wieder herstellen, indem man das Blut tüchtig durchschüttelt. Es ist jedoch zweckmässig, die Füllung der Pipette gleich bei der Blutentnahme vorzunehmen. Bei der Füllung entstehen kaum irgend welche Fehler. Die kleine Pipette besitzt einen feinen Kapillarteil, so dass die Abmessung gleicher Volumina in einer sehr genauen Weise durchzuführen ist. Man saugt bei der kleinen Doppelpipette zuerst Blut auf. Die nachfolgende Kochsalzlösung nimmt ihren Weg durch das Blut der ersten Ampulle, das infolge seiner höheren Viskosität zurückbleibt, reisst aber doch einen Teil daran mit, wodurch eine geringe Vermischung schon jetzt erfolgt. Bei der grossen Pipette ist das Lumen des Ansaugeschenkels weiter, man tut gut, hier erst das Kochsalz aufzusaugen. Beim Entleeren sollte man die Pipette senkrecht halten und den Inhalt langsam in eine Uhrschale blasen. Auf diese Art bleibt nichts zurück und das nachfolgende Wiederaufsaugen, das auch noch die an den Wänden haftenden Teile in die Mischung bringen soll, lässt dann keine Blasen in den Ampullen entstehen. Das Arbeiten mit den Pipetten wird durch einige Uebung sehr viel leichter gemacht.

Zeitpunkt der Refraktionsbestimmung.

Ich habe oben angeführt, dass man die Ausscheidegläschen, wenn man es kann, in einen Eisschrank stellen und die Untersuchung am folgenden Tage vornehmen soll. Bence empfahl, die Verdünnungen zu zentrifugieren. Er überschichtete das Blut dabei mit Paraffinöl, indem er befürchtete, es würde sonst eine Eintrocknung erfolgen. Zu dieser Annahme glaubte er sich berechtigt, da Parallelversuche gewisse Abweichungen in der Refraktion boten. Bei unseren Untersuchungen, in denen Blut in kleinen, verkorkten Spitzgläschen zentrifugiert wurde, kommt Verdunstung nicht in Frage, die Prozedur ist unnötig.

Wir haben in einer besonderen Versuchsserie geprüft, ob Plasma und Gemisch durch Zentrifugieren verändert werden.

Wenn man die nötigen Vorsichtsmassregeln anwendet, tritt eine Aenderung in den refraktometrischen Eigenschaften nicht ein. Um die roten Blutkörperchen nicht zu schädigen, soll höchstens 1—3 Minuten bei ganz geringer Umdrehungszahl zentrifugiert werden. Das sich ausscheidende Plasma bzw. NaCl-Gemisch ist unter diesen Umständen klar und hell und zur Untersuchung durchaus geeignet. Wendet man aber eine stärkere Umdrehungsgeschwindigkeit an, dann werden die roten Blutkörperchen gequetscht, es tritt Hämoglobin ins Plasma aus, die erhaltene Flüssigkeit wird rötlich gefärbt. Das Stehenlassen über Nacht ist dem Zentrifugieren vorzuziehen. Waldmann und Kämmerer haben sich gegen dieses Zuwarten mit der Bestimmung ausgesprochen, sie fanden Unterschiede in der Refraktion. Wie ich aber schon erwähnt habe, beruhen die Fehler auf Veränderungen im Oxalatplasma. Alle unsere Kontrollen ergeben keine Beeinträchtigung der Werte.

Refraktionsbestimmung.

Bei der Refraktion sind die für die Bestimmung geltenden Regeln zu berücksichtigen (cf. Reiss, Die refraktometrische Blutuntersuchung). Vor allem ist es wichtig, die nötige Zeit inne zu halten, da Unterschiede von 0,3 Pulfrich'sche Einheiten beim Plasma einen Fehler von 0,5 pCt. in der Volumbestimmung, bei der Mischungsflüssigkeit sogar einen solchen von 1,5 pCt. bedingen kann.

Für genaue Untersuchungen ist es empfehlenswert, 2—3 Ablesungen auszuführen und den Mittelwert zur Rechnung zu verwenden.

Formel: In unsere Formel sind die Pulfrich'schen Einheiten direkt einzusetzen.

Beispiel:

$$R_p = 60$$
$$R_m = 33{,}5$$
$$R_k = 19$$

$$FE = 100 - \frac{100 \cdot (33{,}5 - 19)}{60 - 33{,}5} = 45{,}3 \text{ pCt.}$$

Gegenüber Bence, der die Brechungsexponenten einsetzt, bedeutet die Anwendung der Pulfrich'schen Einheiten eine bedeutende Vereinfachung der Rechnung.

Nachdem durch die vorliegende Arbeit die Volumbestimmung so vereinfacht und die Ausführung mit kleinen Blutmengen ermöglicht worden ist, dürfte die refraktometrische Methode sich in dieser Form auch für den Kliniker als brauchbar erweisen. Die Fehlerbreite ist auf ungefähr 2—3 pCt. anzuschlagen.

Wir haben mit dieser Methode im Laboratorium von Prof. Naegeli eine grosse Zahl von Gesunden und Kranken untersucht.

Normale weisen ein Blutkörperchenvolumen von **41—46 pCt.** im Kapillarblut auf. In der Vene erhält man etwas höhere Werte.

Nachtrag bei der Korrektur: Die vorstehende Arbeit ist schon vor zwei Jahren abgeschlossen worden, doch hat sich die Drucklegung aus äussern Gründen verzögert. Wir waren inzwischen in der Lage, die Methode nachzuprüfen und praktisch zu verwerten und haben uns von ihrer Brauchbarkeit überzeugen können. Für wissenschaftliche Zwecke, bei denen es auf besondere Genauigkeit ankommt, ist es ratsam, die Verdünnungen mit verschieden prozentigen NaCl-Lösungen durchzuführen, um eine Fehlerquelle aller indirekten Methoden möglichst zu vermindern, die darin besteht, dass eine den Roten völlig isotone Lösung nicht herstellbar ist.

VIII.

Aus der I. med. Abteilung des Vereinsreservehospitals Nr. I in Wien
(Chefarzt: Prof. Dr. Artur Klein).

Thyreoidismus und Morbus Basedowii als eine Form der traumatischen Neurose.

(Zur Pathologie des Thyreoidismus und des Morbus Basedowii.)

Von

Dr. Erwin Pulay,
Assistenten der Abteilung.

Wenn wir die grosse Anzahl traumatischer Neurosen überblicken, welche auch wir während des Krieges zu beobachten Gelegenheit hatten, so sind es im wesentlichen die gleichen Formen, welche wir bei Oppenheim, Redlich, Nonne u. a. besprochen finden. Dennoch glauben wir, eine Gruppe als scharf begrenzt aus der Masse der Fälle von traumatischer Neurose herausheben zu dürfen: Jene Fälle, in denen sich die Erscheinungen vorwiegend im Sympathikus lokalisierten. Wenn wir auch überall in der Literatur, namentlich aber bei Oppenheim die gleichen Symptome betont finden, so halten wir uns doch für berechtigt, diesen Symptomenkomplex loszulösen von den anderen Formen und Gestalten, in denen die traumatische Neurose in die Erscheinung tritt, da wir ihm in einigen Fällen unvermengt mit anderen Symptomen als einem besonders charakterisierten Symptomenkomplex begegnen konnten. In diese Gruppe zählen wir nur jene Fälle, deren Symptome bloss der Störung des vegetativen Nervensystems ihre Entstehung verdanken, also Fälle, in denen als kardiovaskuläre Erscheinung — Tachykardie —, als vasomotorische Störungen: Zyanose, Parästhesien, Effluvium capillitii, Ergrauen der Haare, Dermographie; als sekretorische Störungen: Hyperidrosis, Diarrhoen, Polyurie und Struma imponieren — Symptome also, wie sie teils der kardiovaskulären Neurose Chvostek's, teils dem Thyreoidismus eigen sind.

Wenn wir unser gesamtes Material auf diesen Symptomenkomplex hin prüfen, so finden sich reine Formen dieses Komplexes nur in einer relativ geringen Zahl und zwar in 16 Fällen und davon in 10 Fällen akut nach Granatverschüttung einsetzend, Thyreoidismus (Tachykardie, Struma, Dermographismus, Tremor, Hyperidrosis universalis, Effluvium capillitii), in zwei Fällen Thyreoidismus mit im Vordergrund der Er-

scheinungen stehendem, akut einsetzendem Effluvium capillitii, in zwei Fällen akutes Ergrauen der Haare und schliesslich in zwei Fällen ausgesprochener Morbus Basedowii (Exophthalmus, Struma, Tachykardie, Dalrymple, Möbius, Gräfe, Stellwag usw.). Die einzelnen Krankengeschichten in extenso zu erbringen, ist uninteressant und scheint von wenig Belang, da es die oben herausgehobenen Symptome sind, welche diesen Zustand charakterisieren, wegen welcher Symptome uns auch die Fälle eingeliefert wurden allerdings unter der falschen Diagnose eines Morbus Basedowii. Und wir möchten uns in der Behauptung Chvostek anschliessen, dass der Morbus Basedowii zu häufig diagnostiziert wird, ohne seinen Kardinalsymptomen Rechnung zu tragen. Denn der Morbus Basedowii ist — wie auch wir an unserem Kriegsmaterial sehen konnten — eine sehr seltene Erkrankung und so konnten wir während dreier Jahre bei einem Stande von 280 Betten einem Morbus Basedowii nur zweimal begegnen.

Für uns ist das Problem nach einer anderen Richtung hin orientiert. Unsere Fragestellung richtet sich vielmehr dahin, all jene Momente aufzusuchen, welche sowohl die Bedingungen für das Einsetzen einer traumatischen Neurose schaffen, als auch zu versuchen, die so verschiedenen Symptome, in denen uns diese Erkrankung begegnet, zu determinieren, gleichviel ob sie nun im Psychomotorischen, Zerebrospinalen oder Sympathischen lokalisiert erscheinen. Eine derartig orientierte Betrachtungsweise wird uns aber zur Stellungnahme gegenüber Fragen von allgemein pathologischer und klinischer Bedeutung führen; Fragen, welche nicht nur die engen Beziehungen und fliessenden Uebergänge aufzeigen sollen, welche zwischen den einzelnen Formen der traumatisch bedingten Sympathikoneurosen bestehen und hinüber zum Krankheitsbild des Thyreoidismus leiten, sondern vielmehr auch das Wesen des Thyreoidismus und des Morbus Basedowii zu erklären versuchen. —

Für all jene Fälle von traumatischer Neurose, die wir zur Beobachtung bekamen, kam fast ausnahmslos die Granatexplosion oder Granatverschüttung als auslösendes Moment in Betracht. Bedenken wir, dass von der ungeheuren Menge von Menschen, doch nur ein äusserst geringer Prozentsatz auf dieses für alle gemeinsame Erlebnis mit einer traumatischen Neurose reagiert, so ist es klar, dass die Bedingung zum Einsetzen der traumatischen Neurose nicht in dem Trauma selbst, also in der Granatexplosion, bzw. -verschüttung gelegen sein kann. Zum Zustandekommen dieses Krankheitskomplexes wird wohl ein anderer Faktor von wesentlicher Bedeutung sein und zwar wird dieser Faktor nicht im auslösenden Reiz — also dem auslösenden Moment — sondern im Reagierenden gesucht werden müssen. Es wird sich also um eine von der Norm abweichende Reaktion des Individuums handeln und diese abnorme Reaktionsweise wird allein in der degenerativen Anlage, dem abnormen konstitutionellen Momente, ihre Erklärung finden.

So begegnen wir in der traumatischen Neurose gerade einem Beispiel, das die Bedeutung des konstitutionellen Momentes — des degenerativen Faktors — in's klarste Licht zu stellen vermag. Ueberblicken wir all unsere Fälle von traumatischer Neurose, so finden wir tatsächlich in einem jeden Falle abnorme Konstitutionsmerkmale notiert, Merkmale, die eben das degenerierte Individuum charakterisieren. So müssen wir uns Karplus, Redlich, Wollenberg u. a. in der Annahme anschliessen, dass nur die Disponierten an traumatischer Neurose erkranken, nur glauben wir, den Begriff der Disposition anders, und zwar etwas weiter zu fassen, indem wir nicht nur „neuropathische Individuen" verstanden wissen wollen, sondern den Begriff des Degenerierten im Sinne Bauer's gebrauchen. Bauer gebührt das Verdienst im besonderen auf die Bedeutung des konstitutionellen Momentes für die Kriegsneurose aufmerksam gemacht zu haben. Wenn Nonne, Binswanger, Oppenheim u. a. behaupten, dass sie auch bei gesundem, unbelastetem Nervensystem traumatische Neurose beobachten und sich daher gegen Redlich, Karplus u. a. wenden, so stehen diese Autoren unserer Auffassung nicht gegenüber, sofern der Begriff „gesund" festgelegt wäre. Auch unsere Fälle waren vor dem Shock „gesund", denn es lag keine Erkrankung vor, sondern nur eine Organ- etwa Systemminderwertigkeit, eine abnorme Konstitution, die eben das Individuum jeden Reiz abnorm — in der ihm eigenartigen Weise — wird beantworten lassen. Die abnorme Beantwortung eines Reizes (Trauma) lässt uns ja oft erst überhaupt auf die degenerative Anlage, die abnorme Konstitution des Individuums schliessen. Deshalb wird in der Regel bis zu diesem Zeitpunkt das Nervensystem oder das betreffende Organ „gesund" sein, indem sich eben früher keine Störung des betreffenden Systems merkbar machte. Es wird notwendig sein, zwischen den Begriffen gesund-krank einerseits und abnormer Konstitution bzw. degenerativer Anlage eines Organes andererseits scharf zu scheiden. Und so müssen wir, unsere Fälle überblickend, sagen, dass wir in jedem der von uns beobachteten Fälle ein organisch gesundes, jedoch auf Reize abnorm reagierendes Nervensystem feststellen konnten.

Die auf das Trauma einsetzende abnorme Reaktion ist die Folge einer abnormen Konstitution. Die Lokalisation dieser abnormen Reaktion wird durch die jeweilige bestehende Organ- bzw. Systemminderwertigkeit bestimmt.

„Dem am besten als neuropathische Konstitutionsanomalie zu bezeichnenden Zustand des Nervensystems entspricht . . . in erster Linie eine Uebererregbarkeit und besondere Reizbarkeit der gesamten nervösen Apparate, die je nach den individuellen Verhältnissen einmal mehr das animale, ein andermal mehr das vegetative Nervensystem betrifft, einmal mehr das sympathische, ein andermal mehr das parasympathische, einmal diesen, ein andermal jenen Abschnitt der beiden vegetativen Systeme und schliesslich einmal mehr die efferenten motorisch-sekretorischen Apparate zentral oder peripher, ein andermal mehr die afferenten, rezeptorischen oder endlich die trophischen Anteile des Systems bevorzugt (J. Bauer)".

Mit Hilfe dieser Annehme einer abnormen Anlage eines bestimmten Organes oder Systems können wir die verschiedenen Formen, in denen die traumatische Neurose in Erscheinung tritt, fassen — jene Formen von Aphasie, Vertauben, Tiks, Crampi, Tremores, Lähmungen bis zu den Fällen von Hysterie und Psychosen und schliesslich den relativ geringen Prozentsatz reiner Sympathikoneurosen in ihren verschiedensten Schattierungen bis zu den Fällen von ausgesprochenem „Thyreoidismus" und Morbus Basedowii. Die abnorme Konstitution bestimmt die abnorme Reaktionsweise im Individuum.

Die abnorme Reaktion ist charakterisiert durch das Einsetzen eines bestimmten, von der Norm abweichenden Symptomenkomplexes. Die Lokalisation dieses abnormen Symptomenkomplexes ermöglicht uns die abnorme Konstitution des Individuums im betreffenden Individuum erst näher zu determinieren, indem wir in das für den betreffenden Symptomenkomplex verantwortliche Organ bzw. System — als den Locus minoris resistentiae des Individuums — die degenerative Anlage supponieren. „Es bestimmt vor allem die durch die Organverfassung gegebene Konstitution die Art der Erscheinungen“ (Chvostek).

Wir wollen uns hier nur mit der scharf umschriebenen Form der traumatischen Neurose beschäftigen, die wir wegen des rein ausgeprägten Symptomenkomplexes als Sympathikoneurose auffassen wollen. Wollen wir für das Auftreten der traumatischen Neurose die abnorme Konstitution verantwortlich machen, so müssen für die Lokalisation im sympathischen Nervensystem noch weitere Momente von Bedeutung sein. Diese weiteren Momente sind in der abnormen Beschaffenheit der Erfolgsorgane zu suchen. Und wenn wir unsere nur wenigen Fälle von Sympathikoneurose auf das konstitutionelle Moment hin betrachten, so finden wir nicht nur die allgemein für die abnorme Konstitution charakteristischen Stigmen, sondern auch jene abnorme Beschaffenheit der Erfolgsorgane — also des vegetativen Nervensystems — die uns die eigentümliche, spezifische Reaktionsweise begreiflich erscheinen lassen. In allen den von uns beobachteten Fällen traumatisch bedingter Sympathikoneurose liess sich die hypoplastische-lymphatische Konstitution Bartel's, wenn auch in quantitativ verschiedenstem Masse feststellen, bis zu den ausgesprochensten Formen eines Status hypoplasticus-lymphaticus und zwar in beiden Fällen des Morbus Basedowii. Es waren also Fälle mit deutlicher Hypoplasie und Enge des Gefässystems (enger Aorta) und jener Labilität der Vasomotoren, wie sie in dem „reizbaren Herzen“, im „leichten Erröten“, in der „Neigung zu Schweissen“, durch „nervöse Darmreizbarkeit“, im „Dermographismus“ gezeichnet wird. Fälle, bei deren Untersuchung sich abnorme Verhältnisse in der Behaarung, an dem Gefässystem, ferner in einem Falle alimentäre Glykosurie, ein andermal lordotische Albuminurie bei bestehender Hyperplasie von Zungengrundfollikel und Tonsillen, Neigung zu Appendizitis, Cholezystitis, Milzvergrösserung usw. haben nachweisen lassen. Es ist klar, dass nicht alle unsere Fälle in quantitativ gleichem Ausmasse auf das auslösende Moment reagierten, und so variierten die zu beobachtenden Symptome von den leichtesten Formen einer Sympathikoreizung bis zu ausgesprochenen schwersten Formen von Thyreoidismus und, wie wir es in zwei Fällen einwandsfrei beobachten konnten, bis zum akuten Einsetzen eines Morbus Basedowii. Diese sich uns bloss als Schattierungen derselben Organ- bzw. Systemminderwertigkeit, i. e. derselben Diathese dokumentierenden Verhältnisse aber führen uns zu einer Auffassung über das Wesen des Thyreoidismus, die von der herrschenden Meinung einige Divergenz zeigen muss. Vielmehr verschafft uns dieser Weg der Frage-

stellung und Verfolgung des Problems einen vielleicht tieferen Einblick in die Kräfte und in den ganzen Mechanismus, der als notwendig angenommen werden muss, um einmal das Krankheitsbild des Thyreoidismus zu schaffen, das anderemal den demselben Boden entstammenden Morbus Basedowii einsetzen zu lassen. Wollen wir nun auf jene einzelne Symptome näher eingehen, denen wir in unseren Fällen begegnen konnten und aus denen wir die Berechtigung zu schöpfen glauben, den Thyreoidismus in dieselbe Gruppe zu rechnen, so erscheint es notwendig, vorher unseren Standpunkt, betreffend die Entstehung der traumatischen Neurose, kurz dahin zusammenzufassen: In der abnormen Konstitution, der degenerativen Anlage des Individuums ist die Conditio sine qua non für das Zustandekommen der traumatischen Neurose gegeben. Die traumatische Neurose stellt die abwegige, abnorme Reaktion auf ein Trauma dar, sei es nun psychischer oder physischer Natur; die jeweilige Natur des Traumas dürfte einen auf die Qualität der Symptomenbildung bestimmenden Einfluss nehmen. Die Lokalisation der Symptome wird von der Beschaffenheit der Erfolgsorgane bestimmt und zwar werden sich die Symptome vorwiegend im Locus minoris resistentiae lokalisieren. Die Lokalisation der Symptome determiniert gleichsam die abnorme Konstitution des Individuums, indem sie das betreffende betroffene Organ bzw. System als minderwertig, als eben den Locus minoris resistentiae erkennen lässt. Die traumatisch bedingte Sympathikoneurose ist eine der vielen Formen, in denen die traumatische Neurose in die Erscheinung tritt; daher entwickelt auch sie sich nur auf dem Boden einer abnormen Konstitution. Für die Manifestation ihrer Symptome müssen abnorme, konstitutionell bedingte Verhältnisse am vegetativen Nervensystem und Vasomotorensystem im Sinne einer besonderen Labilität als massgebendster Faktor angesprochen werden. Die Sympathikoneurose stellt einen scharf umschriebenen Symptomenkomplex dar, der ad maximum gesteigert zum Krankheitsbild des Morbus Basedowii führt.

A. Welches sind die für unsere Fälle charakteristischen Symptome?

In allen 16 Fällen handelt es sich um Soldaten, welche angaben, vor ihrer Einrückung stets gesund gewesen zu sein. In 3 Fällen nach einer Granatverschüttung, in 4 Fällen nach Granatexplosion und in 3 Fällen nach blossem Fortgeschleudertwerden durch eine Granate war das Leiden, dessentwegen sie dem Spitale abgegeben wurden, plötzlich entstanden. Wir bekamen die Pat. erst längere Zeit nach dem Trauma zur Beobachtung. Subjektiv klagten die Pat. über Herzklopfen und starkes Schwitzen, das sich hauptsächlichst in den Kopf, die Brust und untere Extremitäten lokalisierte, und zwar klagten drei Pat. über anfallsweises Auftreten von mächtigen Schweissen. Leichte Anfälle von Schwindel war in einzelnen Fällen notiert. In

2 Fällen bestanden Diarrhöen und 1 Fall ging mit Polyurie einher, die sich aber in wenigen Tagen nach Applikation von Wärme (Thermophor) einstellte. Die objektive Untersuchung ergab meist in allen Fällen gemeinsamen einheitlichen Befund: Tachykardie (in 2 Fällen mit systolischen Geräuschen der Mitralis), einen normalen, meist der untersten Grenze der Norm entsprechenden Blutdruck, Aschner und Erben positiv, Hyperidrosis partialis und in 6 Fällen universalis, Tremores der Finger, hoher Grad von Dermographismus, auffallende Hypothermie in der Peripherie der Extremitäten, mit lokaler Asphyxie und Zyanose einhergehend, Unregelmässigkeit des Stuhlganges, indem oftmals Diarrhöen mit Obstipation alternierten, ferner verschiedene Grade von Haarausfall im Mittelpunkt des Krankheitbildes standen und schliesslich als konstant zu beobachtendes Symptom: Eine Verbreiterung der Thyreoidea, die vorher — mit Ausnahme zweier Fälle — nicht bestanden haben soll. Diese Symptome zeigten natürlich die verschiedensten Schattierungen und Schwankungen, ohne aber im wesentlichen voneinander zu divergieren.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Verhalten im Habitus: Alle Fälle zeigten, wenn auch in quantitativ verschiedenem Ausmasse abnorme Behaarungsverhältnisse — Fehlen der Behaarung am Thorax, geringe Behaarung der Axillen; untere Extremitäten spärlich behaart, oft haarlos; Genitalbehaarung feminin; Becken breit geformt bei schmaler Schulterndistanz; Kehlkopfanomalien; Hyperplasie der Tonsillen bei stärkerer Entwicklung der Lymphdrüsen; Hypoplasie der Gefässe (enge Aorta, zarte Radialis); in einigen Fällen Hochstand des Zwerchfells, in zwei Fällen lordotische (orthostatische) Albuminurie. Alle Fälle zeigten den für Lymphatismus charakteristischen Befund. Anamnestisch konnte in fast allen Fällen eine bereits schon früher bestandene Neigung in einem Falle zu „Herzklopfen“, einmal zu „Schweissen“, ein andermal zu „leichtem Erröten“, dann Neigung zu Temperatursteigerungen, die Neigung auf leiseste Erregungen mit „leichtem Zittern“ zu reagieren, festgestellt werden. Schliesslich liess sich auch fast immer die abnorme Reaktionsweise nachweisen, indem bei dem einen die kleinste Irritation, war sie nun freudiger oder trauriger Natur mit einer gesteigerten Darmtätigkeit „nervöser Darm“ (Chvostek), in einem anderen Falle mit gesteigertem Harndrang beantwortet wurde. All diese Zustände begegnen dem Arzte nur zu häufig, gewöhnlich durch Laien von der Besorgnis eines bestehenden Herzfehlers begleitet. Sache der genauesten klinischen Untersuchung ist es dann, in diesen Fällen zu entscheiden, ob die Erscheinungen Symptome einer organischen Schädigung oder vielmehr die Manisfestation einer abnormen Konstitution im Sinne einer besonderen Labilität des vegetativen und dadurch auch des Vasomotorensystems bedeuten.

Auch therapeutisch verhielten sich unsere Fälle meist gleich: Die Schweisse und die Tachykardie, jene Symptome, die neben Parästhesien von den Patienten als am unangenehmsten empfunden wurden, liessen sich nur schwer therapeutisch beeinflussen, meistens bedurfte es lange Zeit der Ruhe, bis eine Besserung zu beobachten war. Die schönsten Resultate lieferten uns absolute Bettruhe mit Wärmeapplikation, reizlose Kost und intern die Verabreichung von Valeriana in Form von Tropfen und des Baldriantees, kombiniert mit kleinsten Dosen Belladonna. Auf Digitalis reagierte die bestandene Tachykardie nicht, hingegen scheint uns die Heranziehung von Kalzium, besonders auf die Tremores und das Effluvium capillitii mit einigem Erfolg verbunden zu sein.

Wenn wir diese Fälle überblicken, so begegnen wir eigentlich dem gleichen Symptomenkomplex recht häufig, bald in der kardiovaskulären Neurose Chvostek's, bald im Basedowoid Stern's oder den als Hyperthyreosen oder Thyreoidismus bezeichneten Fällen, schliesslich auch in den kurz als Sympathikoneurosen bezeichneten Fällen.

B. Gibt es einen den Hyperthyreosen eigenen, spezifischen Symptomenkomplex und kennen wir Erscheinungen, die durch eine Funktionsstörung der Schilddrüse gesetzt werden?

Nach der herrschenden Ansicht sind es im wesentlichen zwei Erkrankungen, in welchen die Funktionsstörung der Schilddrüse in die Erscheinung tritt: Im Morbus Basedowii, bei welcher Erkrankung sich die Schilddrüse im Zustande der Hyperfunktion befindet, und im Myxödem, ihrer typischen Hypofunktion. Der Morbus Basedowii wird als reinste Form der Hyperthyreosen aufgefasst, während alle mit einer gesteigerten Funktion der Schilddrüse einhergehenden Krankheitsbilder kurz als Hyperthyreosen bezeichnet werden. Friedrich Kraus spricht all jene allgemeinen Erscheinungen, die man nach Einverleibung von Schilddrüsenstoffen und Jod bei gewissen Personen beobachten kann, als Thyreoidismus an, während Krecke kurz von Thyreosen und Starck von Thyreotoxikosen sprechen. In diese Gruppe der Hyperthyreosen zählen die meisten Autoren neben der ausgesprochenen Form des Morbus Basedowii alle formes frustes im Sinne Charcot's und Pierre Marie's, Stern's Basedowoid und endlich die thyreogenen Herzstörungen als monosymptomatische Formen der Hyperthyreosen (Chvostek), das thyreotoxische Krause'sche Kropfherz, das torpide Kropfherz Bauer's und die thyreopathische Herzhypertrophie Minnich's. Alle diese Autoren verstehen unter Thyreoidismus bzw. Hyperthyreosen ein bestimmtes, wohl charakterisiertes Krankheitsbild, für dessen Entstehung eine Funktionsstörung im Stoffwechsel der Schilddrüse und zwar im Sinne einer Hyperfunktion verantwortlich gemacht wird. Die meisten Autoren (u. a. A. Kocher, Th. Kocher, Falta, Eppinger und Rudinger, Roos) erblicken im Jod das wirksame Prinzip der Schilddrüse und wollen mit Möbius die Symptome der Hyperthyreosen als Vergiftungserscheinungen des Organismus durch das Schilddrüsensekret auffassen. Gegen diese Annahme, im Hyperthyreoidismus eine Intoxikation von seiten der Schilddrüse zu erblicken, scheinen aber mehrere Momente zu sprechen. Vor allem die Ergebnisse des Tierexperimentes, da Oliver Schäfer in seinen Versuchen nach Exstirpation der Schilddrüse Erscheinungen einer Vergiftung beobachten konnte. Nach diesen Versuchen käme der Schilddrüse eine entgiftende Funktion zu. Diese Auffassung finden wir auch durch Notkin und Blum vertreten, welche Autoren giftige Eiweisskörper im Darme beschuldigen, welche in der Schilddrüse durch Jodierung unschädlich gemacht werden. In der gleichen Annahme, die Thyreoidea besorge Entgiftungsprozesse, wurzelt auch die Sekretionstheorie. „Nach dieser soll von der Schilddrüse ein spezifisch wirksames Sekret an die Blutbahn abgegeben werden, welches zur Erhaltung gewisser Körperfunktionen oder nach Ausschalten anderer, zur Paralysierung gewisser im Körper zirkulierender Gifte notwendig sei.“ (Falta.)

Für dieselbe Auffassung und gegen die Hypothese einer durch das Schilddrüsensekret gesetzten Intoxikation im Sinne von Möbius scheinen ferner vor allem die für die Hyperthyreosen als ätiologisches Moment geführten infektiösen und toxischen Einflüsse zu sprechen. Vielmehr scheinen auch diese Momente im Sinne der Entgiftungstheorie zu sprechen. Unter den infektiösen Einflüssen sind es vor allem neben dem Gelenkrheumatismus Lues und Tuberkulose, welche für das Einsetzen eines Thyreoidismus verantwortlich gemacht werden. Krehl deutete Veränderungen, die er nach Tuberkulose an der Schilddrüse beobachten konnte, als toxisch. Schliesslich wird auch das Wesen des Thyreoidismus in einer Dysfunktion der Drüse gesucht und zwar stützt sich diese Annahme vorwiegend auf die Versuche vom Lampé, Liesegang und Klosé, welche bei gewissen Hunderassen nach intravenöser Injektion von frischen, aus Basedowstrumen gewonnenen Presssäften folgende Symptome hervorrufen konnten: Hochgradige Temperatur- und Pulssteigerung, Exophthalmus, Glykosurie

und Albuminurie, den Tod unter Krämpfen. Unseres Erachtens sprechen diese Versuche weder für die Annahme einer Dysfunktion — eines Dysthyreoidismus — noch für das Bestehen einer durch das Experiment gesetzten Hyperthyreose. Diese Symptome sprechen unseres Erachtens bloss für eine gesteigerte Erregbarkeit des ganzen vegetativen Systems. Und wir wissen, dass nach der durch das Experiment gestützten Annahme einiger Autoren (Falta, Eppinger und Rudinger) das Sekret der Schilddrüse auf Sympathikus und Vagus gleichzeitig, also auf das vegetative System reizend wirken soll. Im gleichen Sinne sprechen auch die durch das Experiment gewonnenen Ergebnisse, die nach Schilddrüsenexstirpation eine Herabsetzung der sympathischen Erregbarkeit ergeben.

Symptomatologisch unscharf gezeichnet, rangieren in die Gruppe der Hyperthyreosen eine Summe gleichartiger Krankheitsbilder, bei denen eine scharfe Abgrenzung voneinander klinisch oftmals unmöglich wird. Die kardiovaskuläre Neurose Chvostek's, das Basedowoid Stern's, die Formes frustes der Franzosen und endlich die nur äusserst selten zur Beobachtung gelangenden Formen von klassischem Morbus Basedowii — sie alle zählen in dieselbe Gruppe von Erkrankungen und sind durch einen seltenen Symptomenreichtum ausgezeichnet. Im wesentlichen sind es nach Falta folgende Symptome, die uns veranlassen, die Fälle dem Thyreoidismus zuzuzählen: Tachykardie, Dermographie, Neigung zu Schweissen, feinwelliger Tremor, Vergrösserung der Schilddrüse, leichte Augensymptome und Steigerung des Umsatzes. (v. Noorden.)

Neben diesen symptomenreichen Formen stehen die monosymptomatischen Formen — die thyreogene Herzstörung. Es ist Chvostek's grosses Verdienst in seiner jüngsten Arbeit „Ueber den Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen“ in dieses Gewirre von Krankheitsbildern mit einer seltenen kritischen Schärfe hineingeleuchtet zu haben. Die Resultate, zu denen dieser Kliniker gelangt, verdienen aber weitgehendste Beachtung, da sie für die Frage nach dem Wesen der Hyperthyreosen von essentieller Bedeutung zu sein scheinen. Chvostek gelangt zu dem Resultate, „dass die Erscheinungen des torpiden Kropfherzens Bauer's als Teilerscheinung abnormer Konstitution zu deuten ist, nicht aber mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse in einem Zusammenhang stehen könne, da es einerseits bei Kropfträgern gänzlich fehlen, andererseits sich bei Kropfträgern finden könne, gleichgültig ob diese nun Erscheinungen eines Hyperthyreoidismus oder eines Hypothyreoidismus zeigen“. Weiters misst Chvostek auch für das Zustandekommen der Erscheinungen bei der thyreopathischen Herzhypertrophie Minnich's bloss der degenerativen Anlage massgebende Bedeutung zu und hält den Einfluss der Schilddrüse bisher als unerwiesen. Und schliesslich kommt Chvostek, das Krause'sche thyreotoxische Kropfherz betreffend, zu folgendem Resultate: „Fälle, welche wir wegen des besonders starken Hervortretens der Herzerscheinungen über die übrigen Symptome dem Kropfherzen zuzählen können, sind sehr selten. Häufiger sind die Fälle, die wir einfach als Thyreoidismus bezeichnen müssen mit stärkerer Betonung der kardialen Erscheinungen, aber auch das sind ziemlich seltene Ereignisse. Für die überwiegende Mehrzahl der Fälle, die mir unter der Diagnose eines Kropfherzens zugingen, konnte man überhaupt nicht den Eindruck gewinnen, dass die vorhandenen Herzerscheinungen mit der Schilddrüse etwas zu tun haben“. Es ist klar, dass diese Resultate für die Lehre der Hyperthyreosen nicht ohne Bedeutung bleiben können. Sie zeigen vielmehr, dass die als monosymptomatische Formen geschilderten Krankheitszustände mit der Schilddrüse resp. ihrer Funktionsstörung in keinem, wie immer gearteten kausalen Verhältnis stehen. Die als thyreogen bezeichneten Herzstörungen sind Herzstörungen auf der Basis einer abnormen Konstitution entstanden, auf welche vielleicht der Stoffwechsel der Schilddrüse von gewissem Einfluss sein könnte, sicherlich aber nicht in der Relation von Ursache und Wirkung. Aber nicht nur die als monosymptomatisch bezeichneten Formen, sondern auch die an Symptomen reichen Formen von Thyreoidismus stehen

mit Veränderungen der Schilddrüse im Sinne einer Hyperfunktion, wie Chvostek's Untersuchungen ergaben, in keinem kausalen Zusammenhang. Chvostek gelangt zu folgendem Schluss: „Ausserhalb des artifiziellen Thyreoidismus ist das Vorkommen von Krankheitszuständen, welche auf eine erhöhte Tätigkeit der Schilddrüse allein zu beziehen wären, die wir mit Sicherheit als Hyperthyreosen bezeichnen könnten, nicht erwiesen."

Angesichts dieser Tatsachen müsste die herrschende Auffassung über das Wesen der Hyperthyreosen eine weitgehende Abänderung erfahren, indem nachzuweisen sein wird, ob überhaupt ein Krankheitsbild besteht, das wir berechtigt als Thyreoidismus bezeichnen dürfen, in welchem also die klinischen Symptome in kausale Relation zu Störungen der Schilddrüse gebracht werden können. Als für die Lehre der Thyreosen gesichert, dürften aber im wesentlichen nur zwei Tatsachen — weil durch das Experiment entschieden — gewertet werden: Einmal im Jod das prinzipiell wichtige Sekretionsprodukt der Schilddrüse erblicken zu dürfen und das andere mal der durch Ascher erbrachte Nachweis sekretorischer, dem Sympathikus angehörender Fasern in der Schilddrüse.

Vergleichen wir die Symptome unserer Fälle mit dem Symptomenkomplex, wie er eben als für den Thyreoidismus charakteristisch entworfen wurde, so ergibt sich eine auffallende Uebereinstimmung der Krankheitsbilder. Es wird zu erweisen sein, ob es überhaupt möglich wird, diese Krankheitsbilder klinisch voneinander zu sondern. Aus dieser Fragestellung aber wird uns die weitere Frage erwachsen, ob wir überhaupt den Thyreoidismus als ein Krankheitsbild sui generis betrachten dürfen und ob wir nicht vielmehr weiterhin den Thyreoidismus — da wir keine bestimmten Symptome aufzeigen konnten, die durch eine Hypersekretion der Schilddrüse bedingt wären — als eine Teilerscheinung, als ein Symptom eines Krankheitsbildes auffassen müssten. Die Symptome, die wir in unseren Fällen zu beobachten Gelegenheit hatten, sie sind die gleichen, wie sie von Chvostek für seine kardiovaskuläre Neurose gezeichnet wurden, sie sind dieselben, denen wir in Stern's Basedowoid, im Thyreoidismus und den Hyperthyreosen wieder begegnen. So weist auch schon Oppenheim in seiner zusammenfassenden Darstellung über die traumatische Neurose auf die Häufigkeit des Thyreoidismus bei Kriegsteilnehmern hin.

In unseren Fällen sehen wir bei einer bestimmten Gruppe von Menschen auf ein Trauma einen Symptomenkomplex einsetzen, der in einer erhöhten Erregbarkeit des vegetativen Systems — eine Reizung des Sympathikus — seine Erklärung findet. Die Reizung des Sympathikus setzt vor allem die kardiovaskuläre Erscheinung wie Tachykardie, weiter die verstärkte Tätigkeit des sekretorischen Apparates — die Hyperidrosis, die gesteigerte Erregbarkeit der Vasomotoren — den Dermographismus — und lässt schliesslich auch die an der Schildrüse zu beobachtende Verbreiterung derselben — die Struma — erklären.

Nach den Untersuchungen von Ascher und Frank wird die Thyreoidea durch sekretorische Fasern versorgt, welche dem Sympathikus angehören. Es ist ohne weiters klar, dass jede Sympathikoreizung sich schliesslich auch den sekretorischen Fasern der Thyreoidea mitteilen wird, daher zu einer gesteigerten Sekretion in derselben führen wird. Das Sekretionsprodukt der Thyreoidea ist, wie uns das Experiment lehrte, das Jod. Es wird also die erhöhte Erregbarkeit der sekretorischen Fasern in der Thyreoidea zu einer gesteigerten Sekretion von Jod führen müssen. Die Sympathikusreizung äussert sich demnach in der Thyreoidea ebenfalls in einer Sekretionsstörung, führt also zu einer Funktionsstörung — der Hypersekretion von Jod. Die Sympathikusreizung führt zu einem Hyperjodismus, wobei wir unter Jodismus jede Funktionsstörung der Schilddrüse, also eine jede Produktionsänderung derselben, verstanden wissen wollen und unterscheiden demnach zwischen Hyper- und Hypojodismus. Diese Mehrleistung der Schilddrüse wird anatomisch durch eine Hypertrophie des Organs beantwortet werden müssen und es kommt zur Arbeitshypertrophie der Schilddrüse (Schiötz) — zur Struma. Diese Auffassung scheint auch durch die pathologisch-anatomischen Befunde gestützt: Die Veränderungen an der Schilddrüse lassen sich am besten als kompensatorische Hypertrophie, durch irgendwelchen Reiz veranlasst, deuten (Chvostek). Somit fänden alle, unseren Fällen und den Hyperthyreosen im wesentlichen gemeinsam eigenen Symptome, in der Annahme einer Sympathikusreizung ihre restlose Erklärung. Erblicken doch Charcot und Möbius in den Herz- und Gefässtörungen das Kardinalsymptom des Hyperthyreoidismus, also gerade in jenen Erscheinungen, die aus der erhöhten Reizung des Sympathikus ihre leichteste Erklärung finden.

Das Trauma ruft bei einer abnormen Konstitution des Individuums, welche hauptsächlichst in einer besonderen Labilität der Vasomotoren, daher in einer hohen Ansprechbarkeit des vegetativen Systems gelegen sein dürfte, einen erhöhten Erregungszustand im Sympathikus hervor. Diese Reizung setzt eine Zustandsänderung des Sympathikus und diese Zustandsänderung führt zur kardiovaskulären Neurose Chvostek's oder auch zur Hyperthyreose. Die kardiovaskuläre Neurose Chvostek's stellt unseres Erachtens eine Form dar, in der die Sympathikusneurose einhergehen kann, während der Hyperjodismus (Thyreoidismus) die Funktionsstörung der Schilddrüse im Sinne einer Hypersekretion unseres Erachtens bloss ein Symptom der Sympatikusneurose, nicht aber ein eigenes Krankheitsbild, darstellt.

Die kardiovaskuläre Neurose Chvostek's plus dem Symptom des Hyperjodismus gibt die Hyperthyreose. Es stellen also unseres Erachtens die Hyperthyreosen eine weitere Form der Sympathikoneurose dar, indem zu den Symptomen der kardiovaskulären Neurose noch die Funktionsstörung der Schilddrüse, und zwar im Sinne von Hyper-

sekretion (Hyperjodismus = Hyperthyreoidismus), hinzukommt. Nochmals sei betont, dass die Hyperthyreosen kein Krankheitsbild darstellen, dessen Symptome sich um die Störung der Schilddrüse gruppieren oder die in dieser Störung ihren Ausgang nehmen — nein, sondern für uns bedeutet die Funktionsstörung der Schilddrüse bloss ein Symptom, den kardiovaskulären Symptomen koordiniert — allein durch den Zustand einer erhöhten Reizbarkeit des Sympathikus bedingt. Die Hyperthyreose ist bloss durch ein einziges Symptom charakterisiert, das ihr eigen ist, nämlich den Hyperjodismus. Erblicken wir nun in der kardiovaskulären Neurose Chvostek's und im Hyperthyreoidismus etwa in den Hyperthyreosen zwei Formen, in denen die Sympathikusneurose in die Erscheinung tritt, konnten wir diese Formen der Sympathikusneurose durch ein psychomechanisches Trauma ausgelöst, wie es die Granatexplosion darstellt, an unseren Fällen beobachten, so erhebt sich die weitere Frage, ob als auslösendes Moment für die Sympathikusneurose bloss ein psychomechanisches Trauma oder vielmehr auch andere Faktoren in Betracht kommen. Gerade für die Hyperthyreosen kommen vorwiegend infektiöse und toxische Einflüsse als auslösendes Moment in Betracht. Auch wir konnten Fälle akut einsetzender Hyperthyreosen beobachten, welche Fälle zwar auch nicht anders, als eine Sympathikusneurose durch erhöhten Reizzustand des sympathischen Systems bedingt, zu deuten sind, aber für welche andere Momente ätiologisch von Bedeutung waren als ein psychisches oder mechanisches Trauma. Wegen des besonderen Interesses, welches diese Fälle beanspruchen, seien sie in Kürze hier mitgeteilt.

H. B., wurde am 19. 6. 1915 wegen eines Schusses in das linke Fussgelenk dem Hinterland abgegeben. Pat. gibt an, vor einigen Jahren eine Lungenentzündung gehabt zu haben und sonst stets gesund gewesen zu sein. Seit dem Herbst 1915 besteht Schwitzen auf der linken Seite und ein Dickerwerden des Halses. Pat. gibt an, durch acht Tage hindurch im September 1914 starke Durchfälle gehabt zu haben und angeblich seit dieser Zeit Schwitzen und Vergrösserung des Halses zu beobachten. Ausserdem bestehen jetzt häufig Bauchschmerzen, Brustschmerzen und Präkordialschmerzen. Ein Eingehen in die Anamnese ergibt weiters: Unsicherheit beim Gehen, Kopfschmerzen, oftmals Schwindelanfälle, indem sich die Gegenstände zu drehen scheinen, jedoch nach verschiedenen Seiten hin, Ohrensausen, namentlich im rechten Ohre, seit einem halben Jahre besteht leichte Unsicherheit beim Gehen und Ergreifen der Gegenstände, Parästhesien des rechten Armes, sowie in beiden Beinen.

Klinischer Befund: Linke Gesichtshälfte stark schwitzend, namentlich in der Stirnhälfte, rechts absolute Trockenheit, linke Lidspalte weiter als die rechte, rechtes Oberlid leichte Ptose, linke Pupille weiter als die rechte, auffallend gross. Augenbewegung frei, kein Nystagmus, rechter Mundfazialis spurweise zurückbleibend, linke Gesichtshälfte hyperästhetisch. Beiderseits Chvostek I und II, leichte Druckempfindlickeit in beiden Trigeminusstämmen. Thyreoidea verbreitert, starker Tremor, feinwellig bei gestreckten Fingern, leichter Tremor der Augenlider. Pulmo: Supraklavikular verkürzter Schall, über beiden Lungenspitzen verkürzter Perkussionsschall, beiderseits herabgesetzte respiratorische Verschieblichkeit, über den Lungenspitzen abgeschwächtes Atmen links mehr als rechts, über den oberen Teilen des Sternums

leichte Dämpfung. Herzgrenzen normal, Spitzenstoss palpabel. Systolisches Geräusch über der Mitralis, zweiter Pulmonalton stark akzentuiert. Milz perkutorisch vergrössert und palpabel, Gallenblase palpabel und schmerzhaft. Rechts Psoasdruckschmerz, beiderseits Sukkusionsschmerz. Reflexe normal bis auf gesteigerten Patellarsehnenreflex.

Röntgenbefund: Zarte Trübung der linken Spitze, Hypertrophie und Dilatation des Herzens, geringgradiger substernaler Strumaschatten, die beiden Spitzenfelder durch Thyreoidea teilweise beschattet, die Aorta erscheint in sagittaler Durchleuchtung in der Breite von etwa $5^1/_2$ cm, bei entsprechend schräger Beleuchtung erweist sich jedoch Vergrösserung des Radius des Aortenbogens als Ursache dieser etwas gesteigerten schattenbreiten Dimension. Halswirbelsäule normal.

Am 22. 9. haben die Durchfälle eingesetzt und im November bereits bemerkte Pat. auffallendes Schwitzen. Blutdruck nach Gärtner ergab am 31. 10. 105, 2. 12. 100, 20. 11. 100, Wassermann'sche Reaktion negativ. Nasenbefund (Dr. Heindl): Deviatio septi nach links, Rhinitis hypertrophica. Genitalorgane (dermatologische Abteilung Prof. Oppenheim) gesund. Harnbefund (Prof. Freund) normal, am 30. 10. und 9. 11. Bakteriologische Untersuchung des Stuhles auf Ty., Dy., Ch. negativ.

S. G. Pat. hat am 19. 10. mit Streifschuss am Kopfe das Feld verlassen, klagt über Brustschmerzen, Husten und schleimigen Auswurf, weswegen er auf obige Abteilung transferiert wurde. Vor drei Jahren bestand Typhus und Scharlach, vor sieben Monaten bestanden durch eine Woche Durchfälle (8—9 flüssig-schleimige Stühle). Starke Bauchschmerzen in der Nacht, Bluterbrechen. Hierauf sieben Tage Obstipation. Etwa drei Wochen später Schwitzen der rechten Gesichtshälfte, Kleinerwerden des linken Auges als das rechte, Schmerzen im Bauch.

Status vom 30. 10.: Rechte Pupille weiter als die linke, Thyreoidea verbreitert, beide Lungenspitzen stark verkürzter Schall, rechts hinten unten respiratorische Verschieblichkeit fehlend. Herzgrenzen normal. Herztöne rein. Linke Lidspalte enger als die rechte. Linke Pupille kleiner als die rechte, prompt auf Licht reagierend. Links Spur Ptosis. Rechter Mundfazialis eine Spur geringer innerviert als der linke. Thorax kaum behaart. Milz nicht vergrössert, nicht palpabel. Die rechte Gesichtshälfte schwitzt stark, zeigt normale Sensibilität, gesteigerte Patellarsehnenreflexe, starker Dermographismus, grosse Tonsillen, beiderseits Chvostek. Blutdruck am 20. 11. 135, 22. 11. 115. Stuhl bakteriologisch Ty., Dys., Ch. negativ.

E. I., Pat. hat am 19. 2. wegen Magenschmerzen das Feld verlassen. Es bestand durch 2—3 Tage 41° Fieber, nachher 37,6, bis Mai fühlte sich Pat. schwach und hatte bis Juli stets Temperaturen bis zu 37, angeblich soll Typhus bestanden haben. Seit dieser Erkrankung, und zwar gibt Pat. an, bereits zwei bis drei Tage nach der Erkrankung sei der Hals dicker geworden. Seit drei Monaten Schwitzen auf der linken Seite, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen, Herzklopfen, Zittern der Hände. Heftiges Jucken längs der Wirbelsäule und längs des Sternums. Dieses Jucken setzt sich dann über den ganzen Körper fort. Starkes Schwitzen lokalisiert auf die ganze linke Körperhälfte. Flimmern vor den Augen, Druckgefühl im Bereiche des Sternums. Bruststechen.

Status: Schädel leicht perkussionsempfindlich, linksseitig Ptosis, rechte Pupille weiter als die linke, Augenbewegungen frei, kein Nystagmus. Rechte Lidspalte weiter als die linke. Kein Gräfe, kein Möbius, kein Stellwag. Leichter Chvostek beiderseits, bei gespreizten Fingern feinschlägiger, starker Tremor. Mässiger Dermographismus. Struma beträchtlichen Grades. Pulmo: Apicitis bilateralis, rechts mehr als links. Cor: Dumpfe Töne, Tachykardie, Akzentuation des 2. Pulmonaltones. Gallenblase palpabel und schmerzhaft. Appendix bei Palpation schmerzhaft. Patellarsehnenreflexe gesteigert. Bauchdeckenreflexe gesteigert, sonstiger neurologischer Befund negativ. Blutdruck nach Gärtner 31. 10. 80, 2. 11. 80, 4. 11. 100, 13. 12. 125. Harnbefund (Prof. Freund) 29. 10.: Spezifisches Gewicht 1018, sauer, trüb,

weingelb. Sediment aus den unteren und oberen Harnwegen vereinzelt hyaline Zylinder. Nukleoalbumin äusserste Spuren. Albumen äusserste Spuren. Urobilin 0, Gallenfarbstoff 0, Blutfarbstoff in Spuren. Zucker 0, Azeton 0. Befund vom 9. 11.: Spezifisches Gewicht 1028, Sediment: Plattenepithelien, Spuren Albumen, Spuren Nukleoalbumin, sonst normal.

Röntgenbefund 15. 10.: Linke Spitze mässig verdunkelt, rechte normal. Hochgradig herabgesetzte Beweglichkeit des Zwerchfells rechterseits. Exkursionsbreite des abgeflachten, nicht tiefstehenden, rechten Zwerchfells kaum 3 mm. Hilus beiderseits in seinen oberen Partien verbreitert und verdichtet. Einlagerung einzelner verkalkter Drüsen (zwei Drüsen bis Bohnengrösse). Mässige Verbreiterung des medianen Gefässschattens, Herz klein, Pulmonalis vielleicht ein wenig elongiert, Pulsation einzelner kleiner Schattenflecke im Hilus. Halswirbelsäule keine pathologische Veränderung. Stuhl auf Ty., Dys., Ch. negativ.

Ueberblicken wir diese drei Fälle, so finden wir das Krankheitsbild der Sympathikusneurose in der Form der Hyperthyreose als Folge einer Infektion. Als auslösendes Moment kamen für diese Fälle zweimal Enteritis und einmal Typhus in Betracht. Mit diesen Betrachtungen stimmt die Beobachtung Peiser's überein, der nach Fällen von Dysenterie Thyreoidismus beschreibt. Haben wir vorher behauptet, die Hyperthyreosen seien nur eine Form der Sympathikusneurose und für deren Aetiologie in der Granatverschüttung ein psychomechanisches Trauma angenommen, so scheinen diese drei mitgeteilten Fälle vorerst gegen unsere Annahme zu sprechen und die herrschende Meinung zu stützen, welche die Hyperthyreosen auf infektiöse und toxische Einflüsse zurückzuführen sucht. Aber eine Analyse, ein genaues Eingehen gerade dieser Fälle wird für unsere Auffassung eine weitere Stütze bringen und dadurch für die Pathogenese der Hyperthyreosen von einiger Bedeutung werden.

Die Ergebnisse des Tierexperimentes zeigten, dass nach Exstirpation der Schilddrüse Vergiftungserscheinungen einsetzen, aus welchen Versuchen auf die entgiftende Funktion der Schilddrüse geschlossen wurde.

Nach der Sekretionstheorie wird von der Schilddrüse ein spezifisch wirksames Sekret an die Blutbahn abgegeben, das u. a. zur Paralysierung gewisser im Körper zirkulierender Gifte notwendig sei. Schliesslich schreiben Notkin und Blum der Thyreoidea eine entgiftende Funktion zu, indem im Darm entstandene giftige Eiweisskörper in der Schilddrüse durch Jodierung unschädlich gemacht werden.

Ueberblicken wir unsere drei Fälle, so stellten sich nach einer bereits überstandenen Infektionskrankheit (Typhus) oder noch während einer bestehenden (Enteritis) Symptome einer Hyperthyreose also Hyperjodismus ein. Und zwar finden wir eine Sympathikusreizung im Gebiete des Halssympathikus, bedingt durch die akute Schwellung der Thyreoidea. Auch Holz konnte akut einsetzende Schwellungen der Thyreoidea beobachten; nach ihm führt akuter Thyreoidismus entweder zur Sympathikusreizung oder Sympathikuslähmung. Nach Heiligenthal wissen

wir, dass die Strumen nicht sehr umfangreich zu sein brauchen, um den Sympathikus durch Kompression zu tangieren; vielmehr sind es die flachen, die mehr nach hinten reichenden Strumen, die den Sympathikus gefährden. Diese Tatsache ist anatomisch in der Festhaftung des Sympathikus begründet, während Halsgefässe und Vagus infolge freier Beweglichkeit der Schilddrüse abweichen. Die akute Schwellung der Thyreoidea erklärt sich unseres Erachtens als Arbeitshypertrophie infolge vermehrter Jodproduktion. Die vermehrte Jodproduktion findet in der Annahme, nach welcher der Thyreoidea ein entgiftender Einfluss auf den Organismus zukäme, ihre Erklärung. Unsere Beobachtung lässt demnach den Schluss zu, dass der Organismus durch eine gesteigerte Jodproduktion sich selbständig gegen die pathogene Wirkung der Darmbakterien zur Wehr setzt. Es wird uns andererseits nicht wundernehmen, wenn gerade unser Organismus das Jod mobilisiert, da wir doch die hervorragende antiseptische Wirkung des Jod schon seit altersher kennen und von dieser Eigenschaft in der Therapie ausgiebigsten Gebrauch machen.

Den Mechanismuss der Jodmobilisierung hätten wir uns etwa in folgender Weise vorzustellen. Die Infektion ruft im Organismus infolge Autoabwehr ein Einsetzen von Jod hervor, infolge dessen wird die Jodproduktion eine gesteigerte sein und als weitere Folge die Schilddrüse in einen Zustand gesteigerter Funktion versetzt werden. Daraus folgt, dass schliesslich die Schilddrüse, um den an sie gestellten gesteigerten Anforderungen entsprechen zu können, hypertrophieren wird (Arbeitshypertrophie). Es kommt dadurch zur Strumabildung. In gleichem Sinne sprechen auch die pathologisch-anatomischen Befunde, nach denen sich „die Veränderungen an der Schilddrüse am besten als kompensatorische Hypertrophie, veranlasst durch irgendwelche Reize“ deuten lassen (Chvostek). Gleichzeitig wird aber das ganze sympathische Nervensystem, also auch die Schilddrüse, indem die Schilddrüse ein sympathisiertes („vegetativ stigmatisiertes“ Chvostek) Organ darstellt, in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit gesetzt erscheinen. Demnach wird es uns verständlich werden, in den Fällen, in welchen wir Symptome von Thyreoidismuss nach überstandenen Infektionskrankheiten beobachten konnten, auch der Struma zu begegnen. Als weiteres Symptom wird die gesteigerte Schilddrüsenfunktion, also die Strumabildung, auch zu direkten Reizerscheinungen des Halssympathikus führen können und als solche kämen die beobachteten Symptome von halbseitigem Schwitzen und einseitigen Augensymptomen in Betracht. Wir hätten in diesen Fällen, in welchen Thyreoidismus nach Enteritiden, (Dysenterie Typhus) zur Beobachtung gelangten, eine weitere Art von Sympathikusneurose zu erblicken, gleichgültig nun, an welchem Erfolgsorgan der Reiz einsetzt, ob einmal im sympathischen Nervensystem, das andere Mal in einem vegetativen Organ; gleichviel: in beiden Fällen werden stets immer die ganzen Systeme betroffen, in unserem Falle also das ganze autonome und

vegetative Nervensystem. Erst aus dieser Annahme heraus werden uns all die verschiedenen Symptome in ihren Variationen verständlich, aber anders gefasst, indem wir nicht die Schilddrüse als das ursächliche Moment auffassen, sondern vielmehr als den anderen Symptomen koordiniert. Neben diesen Fällen konnten wir auch zwei Fälle beobachten, in welchen einige Wochen nach einer Granatverschüttung das typische Krankheitsbild des Morbus Basedowii einsetzte. Es ist klar, dass diese einwandfreien Beobachtungen für die Auffassung der Pathogenese des Morbus Basedowii von entscheidendem Einfluss werden müssen. Wir nähern uns damit der Auffassung der alten französischen Schule, namentlich Charcot's und Trousseau's, im Morbus Basedowii eine exquisit degenerative Erkrankung und zwar vom Typus einer Neurose zu erblicken. Es ist das bleibende Verdienst Trousseau's, Claude Marie's den Basedow als eine Sympathikusneurose angesprochen und die hervorragende Bedeutung des degenerativen Momentes gewürdigt zu haben. In letzter Zeit trat Chvostek für diese Auffassung des Morbus Basedowii ein, wenngleich er die Erkrankung nicht als eine Neurose anspricht.

Ueberblicken wir die verschiedenen Theorien, so sind es im wesentlichen die neurogene und hier wiederum neben der bulbär-zentralen Theorie (Geigel und Friedreich) vor allem die sympathikogene, ferner die thyreogene, pankreatogene und thymogene Theorie, mit welchen der Morbus Basedowii zu erklären versucht wurde. Die meisten Anhänger findet die neurothyreogene Theorie, nach welcher die Sekretion der Drüsen durch das Nervensystem reguliert werden soll. Diese auf die Versuche von Ascher und Flack, Brian, Cyon und Willner basierende Theorie findet die meisten Anhänger (Bing, Buschan, Cassirer, Oppenheim, Curschmann, Mendel und schliesslich Kraus, welch letzterer Autor sich nach den Erfahrungen der Klinik entschieden für eine neurothyreogene Krankheitsentstehung ausspricht). Buschan erklärt den Morbus Basedowii für eine allgemeine Neurose mit Vorherrschen der psychischen und vasomotorischen Sphäre. Cassirer spricht von einer vasomotorisch-trophischen Neurose, während Oppenheim den primären Sitz der Neurose vorwiegend im Zentrum des vegetativen Systems lokalisiert wissen will. Wir stehen eigentlich auf dem Boden Charcot's, wenn dieser Autor von einer Neurose spricht, indem er Fälle beschreibt, bei welchen er den Morbus Basedowii nach Ueberanstrengung und Schreck hat auftreten sehen.

Fassen wir unsere Beobachtungen schärfer ins Auge, so handelt es sich um ein Individuum, welches angibt, früher immer gesund gewesen zu sein und plötzlich infolge abnormer Erregung, wie es die Granatverschüttung eben ist, krank geworden zu sein. Die Untersuchung ergibt neben dem für Morbus Basedowii charakteristischen Symptomenkomplex wie Struma, Exophthalmus, positivem Möbius-Graefe, Stellwag, Dalrhimple, Tachykardie, Diarrhöen, Schweissen und Effluvium capillitii

eine exquisit abnorme Konstitution gezeichnet durch: Gänzliches Unbehaartsein der oberen und unteren Extremitäten und des Thorax, Genitalbehaarung von femininem Typ, Beckendistanz grösser als Schulterndistanz, Haut zart und samtartig weich, Betonung der linken Körper-, namentlich der linken Gesichtshälfte, Höherstehen des linken Arcus superciliaris, stärkere Entwicklung der linken Nasolabialfalte und stärkeres Hervortreten des linken Tuber mentale, Höherstehen und stärkere Entwicklung der linken Brustwarze.

Fassen wir den Morbus Basedowii als eine Sympathikusneurose auf, für deren Entstehung die abnorme Reaktionsweise des Individuums, welche durch eine gesteigerte Labilität des sympathischen, vegetativen und Vasomotorensystems gegeben erscheint, die Voraussetzung abgibt, so wird es notwendig sein, zu untersuchen, ob wir zwanglos durch die Annahme einer Sympathikusneurose in der Lage sein werden, allen für den Morbus Basedowii pathognostischen Symptomen vollauf gerecht zu werden. Zu den Kardinalsymptomen zählen Struma, Exophthalmus, Tachykardie und eventuell die Tremores. Was nun den Exophthalmus anlangt, so wissen wir seit den Untersuchungen Claude Bernard's, dass beim Tiere Sympathikusreizung Exophthalmus setzt. Wir nehmen nun an, dass das Trauma in unserem Falle das gesamte sympathische Nervensystem in den Zustand erhöhter Reizbarkeit versetzt hat. Diese erhöhte Reizbarkeit besteht also im ganzen sympathischen System, demnach auch in allen sympathisierten Organen, also in allen endokrinen Drüsen. Es wird daraus klar, dass sämtliche Blutdrüsen beim Morbus Basedowii in den Zustand abnormer Funktion versetzt sind, woraus folgt, dass wir nur von einer pluriglandulären Störung reden dürfen. Der Reizustand im Sympathikus wird auch die Schilddrüse in einen erhöhten Reizzustand versetzen, der durch eine gesteigerte Jodproduktion beantwortet wird. Die Mehrproduktion an Jod führt aber zu einer Schilddrüsenhypertrophie im Sinne einer Arbeitshypertrophie, also zur Struma. Die Struma des Morbus Basedowii, welche nach den Untersuchungen Heiligenthal's sich hauptsächlich nach rückwärts verbreitert und den Sympathikus reizt, führt infolge dieser Sympathikusreizung zu Exophthalmus und zu all jenen Augensymptomen, wie sie Graefe beschrieben hat. Somit fänden Struma und Exophthalmus zwanglos in der Annahme eines Sympathikusreizes ihre Erklärung. Wir wissen aber weiter, dass bei gereiztem Sympathikus auch der Akzelerans in erhöhte Tätigkeit versetzt wird, wodurch weiterhin die Symptome wie Tachykardie ihre Erklärung finden. Unter anderem ist es Aran, der gestützt auf Claude Bernard's Reizversuche einen Reizzustand im Sympathikus annimmt und auf diesen die Herzpalpitationen, die erhöhte Pulsfrequenz, den Exophthalmus usw. usw. zurückführt. Hätten wir nun die für den Morbus Basedowii als Kardinalsymptome geführten Erscheinungen aus der Annahme einer Sympathikusreizung erklären können, so müssen wir

weiterhin versuchen, die Komplikationen und zahlreichen Nebensymptome, welchen wir so oft im Morbus Basedowii begegnen können, zu erklären.

Was nun die Schweisse beim Morbus Basedowii anlangt, so nimmt Chvostek als wahrscheinlich eine Beeinflussung der im Sympathikus verlaufenden Schweissfasern an. Wir möchten uns dieser Auffassung anschliessen und im Schweiss bloss den Ausdruck erhöhter Sympathikusreizbarkeit erblicken. Was den Stoffwechsel anlangt, so weist Chvostek die Annahme zurück, die vorhandenen Stoffwechselstörungen auf eine Funktionsstörung der Schilddrüse allein beziehen zu wollen. Chvostek supponiert für die Erscheinungen des Stoffwechsels die abnorm degenerative Veranlagung des Individuums und erklärt aus dieser das Aussergewöhnliche und die Labilität dieser Erscheinungen. Wir erblicken in dem geänderten Jodstoffwechsel das Hauptmoment für die Gesamtänderung des Stoffwechsels im Organismus. Als ein weiteres dem Morbus Basedowii zukommendes Symptom werden die Diarrhöen gerechnet. Eppinger und Hess fassen dieselben als erhöhte Reizbarkeit im Vagus auf, während Chvostek auch diese als sekretorische Erscheinungen ansieht. Auch wir möchten uns dieser letzteren Ansicht anschliessen und in den Diarrhöen ein Analogon zu jenen Fällen erblicken, in welchen die Sympathikusneurose Polyurie setzt. Es wird eben die Symptombildung davon abhängen, ob sich in dem einen Falle der Darm, im anderen Falle die Blase, bzw. Niere in einem besonderen labilen Zustand, als Ausdruck einer besonderen Konstitution, befindet. Diese Auffassung allein würde es uns verständlich machen, warum einmal ein Individuum auf Aufregungen, seien sie nun freudiger oder schmerzlicher Natur, mit einer gesteigerten Peristaltik reagiert, während das andere Mal die leiseste psychische Gleichgewichtsstörung durch Polyurie beantwortet wird. Die jeweilige abnorme Konstitution des Erfolgsorganes wird eben das ausschlaggebende Moment für die jeweilige Symptombildung abgeben.

Was die Verhältnisse des Blutdruckes anlangt, so beschreiben einige Autoren erhöhten Blutdruck, während andere von normalem und erniedrigtem Blutdruck bei Morbus Basedowii sprechen. Griffith fand den Blutdruck nur selten erniedrigt, während Stark in der Hälfte seiner Fälle erhöhten Blutdruck verzeichnet. Spiethoff findet in den leichten Fällen den Blutdruck unverändert, in schweren Fällen denselben erhöht oder erniedrigt. Chvostek erblickt das wesentlichste Moment darin, dass beim Morbus Basedowii eine Blutdruckverminderung mit Konstanz nicht nachzuweisen sei, ein Befund, der eigentlich der Erwartung widerspricht, da man bei Tachykardie mit der Neigung zu Gefässerweiterung ein Absinken des Blutdruckes erwarten sollte. Falta, Newburgh und Nobel sahen beim normalen Menschen auf Verabreichung von Thyreoideatabletten ein Absinken des Blutdruckes. In unserem Falle und den seinerzeit beobachteten Fällen konnten durchwegs normale Blutdruckverhältnisse nachgewiesen werden. Sprechen die Beobachtungen an sich

schon gegen die Annahme, in der Blutdruckerhöhung, bzw. -erniedrigung ein für die Pathogenese des Morbus Basedowii konstantes Symptom zu erblicken, so müssen andererseits diese verschiedenen Beobachtungen nicht als zufällige Befunde gewertet werden, sondern muss vielmehr versucht werden, dieselben in irgend einen Zusammenhang mit dem Krankheitsbilde zu bringen. Es wird notwendig zu sein, gerade bei diesem Punkt etwas allgemeiner zu werden. Auffallend ist bei näherem Zusehen die eminente Häufigkeit von Hypertensionen, welche wir gerade in der letzten Zeit bei jugendlichen Individuen, vorwiegend Frauen, zu beobachten Gelegenheit hatten. Denken wir bei dieser Gelegenheit gleichzeitig an die vielen Fälle von Hypertonie, denen wir um die fünfziger Jahre begegnen, ohne uns eigentlich eine klarere Vorstellung über das auslösende Moment dieser Zustände machen zu können, so zwingen uns auch diese Fälle, auf den konstitutionellen Faktor als auf den all diesen Zuständen gemeinsamen Boden, nämlich der degenerativen Anlage, rekurrieren zu müssen. Welcher Art ist diese abnorme Konstitution? Wodurch wird sie gezeichnet? Wir stehen nicht auf dem Boden Eppinger's und Hess', die Individuen einfach in Vago- und Sympathikotoniker teilen zu können, andererseits müssen wir dennoch die Existenz des Sympatikotonikers bzw. Vagotonikers zugeben. Und wenn wir die Fälle von Hypertonie überblicken, so wird nur ein ganz geringer Teil gewiss durch die Annahme einer bestehenden Schrumpfniere, wenngleich auch durch nichts als etwa durch anatomische Daten erwiesen, erklärt werden können. Immerhin stehen wir einer Reihe von Fällen gegenüber, für welche uns jeder Erklärungsmodus fehlt. In diesen Fällen aber werden wir stets abnormen Verhältnissen im sympathischen Nervensystem, daher auch im Vasomotorensystem begegnen können. Gewöhnlich sind es die Menschen, die wir als Vollblutmenschen bezeichnen, die psychisch durch ihr Temperament, ihre leichte Entflammbarkeit und Begeisterungsfähigkeit, oft auch in Gestalt des Maniakers, körperlich durch die Neigung zu leichtem Erröten, zn häufigen Wallungen, kurz zu Gefässkrämpfen charakterisiert sind. Und diese Menschen sind es, die auch tatsächlich in jungen Jahren einen relativ hohen Blutdruck aufweisen (Pal's Gefässkrisen). Fassen wir diese Menschen als Vagotoniker auf, so werden wir andererseits die gleichen Individuen auch als Sympathikotoniker bezeichnen können, so dass wir eine scharfe Abgrenzung dieser beiden Zustände, wenngleich ein jeder für sich existiert, nicht zu machen in der Lage sind. Für diese Auffassung scheint auch das Experiment zu sprechen. Nach Oliver Schäfer rufen Schilddrüsensubstanzen Blutdruckdepressionen hervor und nach den Untersuchungen Falta's, Eppinger's und Rudinger's, und Hess' wirkt das Jod auf sympathisches und autonomes System gleichzeitig reizend. Und so wie das Jod, so wird es gewiss auch andere Reize geben, welche beide Systeme in gleichem Masse irritieren, andererseits natürlich wird es notwendig sein, dass eben beide Systeme leichter

auf die für sie spezifischen Reize reagieren. Diese Reaktionsbereitschaft ist eben der Ausdruck der jeweilig abnormen Konstitution. Die Hypertonie beim Morbus Basedowii wurde von einer Reihe von Autoren auf die gleichzeitige Schädigung der Nebenniere, i. e. auf die abnorme Produktion von Adrenalin zurückgeführt. Es ist noch eine offenstehende Frage, inwieweit in allen Fällen von Hypertonie eine Funktionsstörung der Nebenniere verantwortlich gemacht werden darf. Wir möchten aber, wenngleich in aller Reserve, in den meisten Fällen von Hypertonie eine derartige Funktionsstörung der Nebenniere vielleicht im Sinne von Schur und Wiesel supponieren. Es wird eben auch in den Fällen von Morbus Basedowii neben dem Sympathikus gleichzeitig das parasympathische System in einen gesteigerten Erregungszustand, bzw. Reizzustand versetzt werden. Ueber diese Beziehung wissen wir nichts Abschliessendes, wir wissen nur, aus den Beobachtungen von Pigmentanomalien in Fällen von Morbus Basedowii, dass auf eine Schädigung der Nebenniere geschlossen wurde. Gerade die Pigmentierungen dürften wir nach den grundlegenden Versuchen und Forschungsergebnissen Bruno Bloch's, welcher zeigen konnte, dass zum Zustandekommen des Pigmentes das Vorhandensein der Dopaoxydase, eines Fermentes, notwendig sei, nicht mehr in direkte Beziehung zur Nebenniere im Sinne, wie es heute noch geschieht, bringen. Nehmen wir nun an, dass in den Fällen von Morbus Basedowii sämtliche sympathisch und parasympathisch stigmatisierten Organe in einen Zustand erhöhter Reizbarkeit versetzt erscheinen, so wäre implizite damit schon der Grund für eine Hypertonie gegeben und wir werden suchen müssen, einen zweiten Faktor feststellen zu können, welche dafür ausschlaggebend sein müsste, wenn es eben in diesen Fällen zu keiner Hypertonie kommt. Damit ist weiter klar, dass dieser zweite Faktor ein dem Adrenalin entgegengesetzt wirkendes Prinzip enthalten muss, und vielleicht ist dieses Prinzip im Jod, der wirksamen Substanz der Schilddrüse, gegeben. Denn es ist nicht zu leugnen, dass die seit altersher auf praktischer Erfahrung fussende Therapie sowohl bei Arteriosklerose als auch bei Hypertonie, Jod zu verabreichen, in vielen Fällen von Erfolg begleitet ist, und es wäre denkbar, dass durch die gesteigerte Sekretion der Schilddrüse, im Morbus Basedowii die gesteigerte Produktion von Jod, das Jod dem Adrenalin entgenwirkt. Tatsächlich ist der Nachweis vermehrten Adrenalins im Blut bisher nicht geglückt. Es wird Aufgabe der experimentellen Pathologie sein, in diese weite und sehr interessante Frage hineinzuleuchten und vielleicht in grösserem Umfange nach Verabreichung von Jod, bzw. nach Schilddrüsenfütterung im Tierversuch die Wirkung des Adrenalins zu erproben.

Als ein weiteres, jedoch schwankendes Symptom werden abnorme Temperaturverhältnisse angegeben. In unseren Fällen war die Temperatur im allgemeinen normal und wir möchten diesen abnormen Temperaturverhältnissen im Sinne Chvostek's begegnen und in ihnen nur den

Ausdruck abnormer Konstitutionsverhältnisse erblicken. Es ist eine bekannte Tatsache, dass Menschen mit labilem Gefässystem leicht mit erhöhten Temperaturen auf leichteste Reize reagieren. Wir wissen auch, dass in dieselbe Gruppe der abnormen Konstitution, welche wir für das Manifestwerden eines Morbus Basedowii als notwendige Voraussetzung ansehen, der Status lymphaticus in Betracht kommt und bei diesem Status abnorme Verhältnisse an den Tonsillen eine höchst wichtige Rolle spielen, und es kann nicht oft genug betont werden, ein Moment, auf welches übrigens schon Chvostek hinweist, wie oft in den Tonsillen selbst die Ursache für Temperaturerhöhungen gelegen ist. Wir haben schon in unserer Arbeit über das Fazialisphänomen, in welcher wir eine kausale Beziehung zwischen Mandelpfröpfen, bzw. Veränderungen an den Tonsillen und gesteigerter Erregbarkeit im Fazialis nachweisen konnten, auf diese Bedeutung der Tonsillen hingewiesen. Und wenn wir vielleicht heute durch die reiche Erfahrung des letzten Jahres den Zusammenhang nicht mehr im Sinne von Ursache und Wirkung aufrecht erhalten wollen, sondern vielmehr das gesteigerte Fazialisphänomen als ein den abnormen Verhältnissen an den Tonsillen koordiniertes Symptom charakteristisch für dieselbe abnorme Konstitution im Individuum annehmen, so müssen wir andererseits an der Richtigkeit der Beobachtung (Tonsillenveränderung-Fazialisphänomen) festhalten. Im wesentlichen wären somit alle Symptome, die man bei Basedow beobachten kann, einheitlich erklärt. Es erübrigt sich nur mehr, jene Fälle zu berücksichtigen, in welchen Störungen anderer endokriner Drüsen, ausser der Schilddrüse, mit Basedow in Beziehung gebracht werden. Die Beobachtungen sind nicht weiter verwunderlich, denn, indem der Basedow eine Sympathikusneurose darstellt, demnach sich der Sympathikus im Zustand erhöhter Erregbarkeit befindet, so werden sich eben alle dem Sympathikus untergeordneten Organe, und das eben sind die endokrinen Drüsen, in einem Zustand geänderten Gleichgewichtes befinden müssen. Der geänderte Gleichgewichtszustand setzt eine Funktionsstörung der endokrinen Drüsen, daher ist im Morbus Basedowii stets eine pluriglanduläre Störung zu beobachten und es wird bloss von der jeweiligen Qualität und Quantität des Reizes einerseits, andererseits von der Reaktionsbereitschaft der verschiedenen Drüsen abhängig sein, ob in dem einen Falle mehr die Schilddrüse, im anderen Falle beispielsweise die Hypophyse durch Ausfallerscheinungen in Erscheinung tritt. Unter all diesen Beobachtungen scheint nur eine einzige Gruppe besonders herausgehoben zu werden und das sind jene Fälle, welche in Myxödem übergingen (Joffroy und Achard). Für uns haben diese Fälle nichts besonders Verwunderliches an sich, denn erblicken wir im Morbus Basedowii einen Reizzustand des sympathischen Nervensystems, so wäre das Myxödem als Lähmung des sympathischen Systems aufzufassen. Es liessen sich alle dem Myxödem zukommenden Symptome, allen voran die Unterfunktion der Schilddrüse,

aus diesen Gesichtspunkt heraus jedenfalls zwanglos erklären. Wir kennen Zustände, in welchen nach erhöhter Erregung das Stadium der Erschlaffung folgt. Wir kennen aus der Physiologie den Begriff der Reizschwelle und wir wissen, dass jedes System nur eine begrenzte Möglichkeit hat, auf Reize zu reagieren. Wir meinen dies im Sinne einer Grenze des Reizes nach oben. Wenn nun der Reizzustand diese Grenze überschreitet, so wird das Organ unfähig, in dem gesetzten erhöhten Zustand weiter zu verharren und es folgt die Erschlaffung, das Stadium der Lähmung. So folgt gleichsam der Hyperfunktion der Schilddrüse ihre Hypofunktion, sofern wir diese Funktionsstörungen als Ausfluss der geänderten Innervationsstärke auffassen. Dass, als massgebend für diese Zustandsänderung, einzig und allein das konstitutionelle Moment in Frage kommt, scheint uns klar auf der Hand zu liegen, denn nur von der Beschaffenheit des Erfolgsorganes wird es abhängig werden, inwieweit dasselbe den gestellten Anforderungen entsprechen wird. Die Zustandsänderung in der Schilddrüse, sowie in allen übrigen Organen, ist abhängig von dem sie regulierenden Nervensystem, also in unserem Falle vom Zustand des Sympathikus. Zum Zustandekommen des Krankheitsprozesses bedarf es eben im wesentlichen zweier Faktoren: Die Bereitschaft des Erfolgsorganes, gegeben durch die konstitutionelle Veranlagung, das ist seine Reaktionsbereitschaft, und der auslösende Reiz. Dieses zweite Moment, der auslösende Reiz, wird qualitativ und quantitativ zu determinieren sein. Was den auslösenden Reiz anlangt, so werden wir die Spezifizität des Reizes, die Stärke des Reizes und die Dauer der Reizwirkung zu unterscheiden haben. Was die Artspezifizität des Reizes anlangt, so glauben wir, an die Existenz einer solchen festhalten zu müssen. Es wird gerade diese Frage der Ausgangspunkt weit angelegter experimenteller Untersuchungen werden müssen. Mit aller Vorsicht aber möchten wir heute schon an der Spezifizität der Reize festhalten. So wie das Nikotin nur einen ganz bestimmten Angriffspunkt hat, und zwar an den Zwischenstationen des vegetativen Nervensystems, und so wie sich die Wirkung des Atropins bloss auf das parasynpathische System erstreckt, so werden sich sicher die Reize im allgemeinen nur für bestimmte, eben auf dieselben abgestimmte Organe erstrecken. Die Pharmakologie hat uns durch diese experimentell als gesichert anzunehmende Tatsache einen Weg gewiesen, nach welcher Richtung noch bedeutende Fortschritte für die Pathologie zu erwarten sind. Vielleicht wird von dieser Seite das Problem des Reizes experimentell anzugehen sein. Bedenken wir weiters, dass z. B. das Diphtherietoxin auf das Nervensystem eine lähmende Wirkung ausübt, während das Tetanustoxin exquisit erregend wirkt, so erfährt unsere Vermutung eine weitere Stütze! Schliesslich glauben wir gerade in der Pathologie der Nierenerkrankungen ein geradezu als klassisch zu bezeichnendes Beispiel für die Bedeutung der Artspezifizität der Reize zu

erblicken. Die durch Arsen, Blei, Quecksilber, Diphtherie und Typhus bedingten Nephritiden gehen stets ohne Blutdrucksteigerung einher, während Scharlach-, Erkältungs-, Influenzanephritiden mit Hypertension einhergehen! — Wir werden also unter der Artspezifizität des Reizes nicht nur seine Affinität zu den betreffenden Organsystemen, in unserem Falle also zum vegetativen System zu verstehen haben, sondern auch die Art und Weise seiner Wirkung, ob lähmend oder erregend, gemessen also durch die durch ihn gesetzte Zustandsänderung im Organ bzw. System zu beobachten haben. Dadurch erklären sich nicht allein die vielen verschiedenen Reize, welche auf das vegetative Nervensystem einwirken können, um die gleichen Erscheinungen zu setzen, sondern auch neben der Verschiedenartigkeit der Erscheinungen gleichzeitig auch die Möglichkeiten, den Angriffspunkt der Reizwirkung zu verschieben. Die Quantität des Reizes und die Intensität des Reizes, unter welcher wir die Dauer seiner Wirkung verstehen wollen, wird eine Funktion der Beschaffenheit des getroffenen Erfolgsorganes darstellen. Die Konstitution des Individuums wird repräsentiert durch die Summe der Teilkonstitutionen (Martius) und von der jeweiligen abnormen Beschaffenheit der Teilkonstitution wird einmal die Dauer des Reizes, das andere Mal die Stärke des Reizes abhängig sein, um dieselbe Erscheinung zu setzen. Der Symptomenkomplex ist ein Produkt von Reiz und reagierendem Prinzip. Das reagierende Prinzip setzt sich aus Teilkonstitutionen zusammen, der Reiz aus seiner Qualität, Quantität und Intensität. Mathematisch in eine Formel gebracht, zeigen uns die Teilfaktoren ihre gegenseitige Abhängigkeit voneinander. Als konstant und unabhängig in dieser Gleichung bleibt die Qualität des Reizes und die Beschaffenheit des Erfolgsorganes.

Zusammenfassend gelangen wir zu folgendem Schluss! Der Morbus Basedowii stellt eine der Formen, in welcher die Sympathikusneurose, das ist der erhöhte Erregungszustand des Sympathikus, in die Erscheinung tritt, dar. Die Basis, auf welcher sich das Krankheitsbild des Morbus Basedowii entwickeln kann, ist in der degenerativen Anlage, und zwar im Status degenerativus Bauer gegeben. Als auslösendes Moment kommen für den Morbus Basedowii verschiedene Faktoren in Betracht, allen gemeinsam ist die spezifische Reizwirkung auf das vegetative System. Diese Annahme erklärt uns jene Fälle, in denen der Morbus Basedowii auf ein psychisches Trauma in Erscheinung trat, wie gleichzeitig auch all jene Fälle, in denen Infektionskrankheiten als für das Einsetzen der Erkrankung massgebende Faktoren angesprochen werden. Denn, ob der Sympathikus im Nerven oder in seinen Erfolgsorganen eine Zustandsänderung erleidet, wird für den Endausgang, das ist für das Manifestwerden der Krankheit gleichgültig bleiben. Die dem Morbus Basedowii pathognomonischen Symptome, wie Struma,

Exophthalmus, Tachykardie lassen sich zwanglos aus der Annahme einer gesteigerten Tätigkeit des sympathischen Systems erklären. Die Schilddrüsenveränderungen nehmen in der Pathogenese dieser Erkrankung demnach nicht jene Stellung ein, welche der Schilddrüse von Möbius und seinen Anhängern zugesprochen wurde. Wir sehen vielmehr in der Sekretionsstörung der Schilddrüse ein den übrigen Basedowsymptomen koordiniertes Symptom. In dem einen Falle wird die Tachykardie das primäre Symptom darstellen und die Schilddrüsenveränderungen sich erst im Laufe der Zeit entwickeln, während in dem anderen Falle durch die Autoabwehr des Organismus die gesteigerte Jodproduktion und dadurch die Schilddrüsenstörungen im Symptomenbild dominieren wird. Gleichviel der Morbus Basedowii stellt eine scharf umrissene Form der Hyperthyreosen dar, nämlich jenes Krankheitsbildes, in welchem nach Basedow die Symptome an der Schilddrüse, am Akzelerans, also Struma und der durch sie bedingte Exophthalmus und Tachykardie vertreten sind. Die Störung der Schilddrüse, wie wir sie im Thyreoidismus bzw. Hyperthyreoidismus im Sinne von Kraus u. a. begegnen, ist ein Symptom der Sympathikusneurose. Demnach fällt für uns jeder andere Erklärungsmodus, welcher versucht, den Morbus Basedowii, sei es nun aus der Thymus oder dem Pankreas oder schliesslich aus der Schilddrüse selbst zu erklären, weg. Unsere Beobachtungen zwingen uns zur Annahme Charcot's und Trousseau's im Basedow eine Sympathikusneurose zu erblicken, wie andererseits im Sinne von Chvostek vor allem und Julius Bauer in der abnormen Konstitution bzw. dem Status degenerativus, i. e. die Basedowdiathese (Bauer) die conditio sine qua non für das Einsetzen des Morbus Basedowii anzunehmen.

IX.

Aus dem Universitätsinstitut für physikalische Therapie in Zürich (Direktor: Prof. Dr. O. Veraguth).

Die Methode der Volumbolometrie.

Von

Dr. **Stephan Hediger.**

(Mit 1 Kurve und 4 Abbildungen im Text.)

Einleitung.

Die Messung des Blutdruckes ist längst zum Gemeingut der ärztlichen Praxis geworden und bildet einen wichtigen Bestandteil der klinischen Untersuchungstechnik. So wesentlich aber die Dienste sind, welche die Einführung der Blutdruckmessung der medizinischen Wissenschaft geleistet hat, so ist doch auch ein Nachteil damit verbunden. Die Wichtigkeit, die man dem Blutdruck beilegte, hat die Aerzte und Physiologen auf eine irreführende Fragestellung festgelegt und die Aufmerksamkeit von der Richtung abgelenkt, die sich die hämodynamische Messung zum eigentlichen Ziel setzt: den klinischen Aufschluss über die Funktion der einzelnen Teile des Zirkulationsapparates, vorab des Herzens.

Unter den vielen Faktoren und komplizierten Wechselbeziehungen, welche die Zirkulation regulieren, war die Zahl, die den sogenannten Blutdruck anzeigt, eine fassbare Grösse, die man gleich der Pulszahl zu einer diagnostischen und funktionellen Bedeutung erhob. Durch Aenderungen und Verbesserungen der Methoden und Apparate der Blutdruckmessung hat man immer wieder versucht, aus dieser Zahl neue Anhaltspunkte zu gewinnen, in der Hoffnung, daraus Rückschlüsse insbesondere auf die Leistung des Herzens ziehen zu können.

Und doch hat Sahli seit langem darauf hingewiesen, dass der gemessene Blutdruck gar nicht einmal dem natürlichen, in der Arterie vorhandenen genau entspricht. Mit Recht hat auch Schulthess den Ausdruck Blutdruck durch den weniger missverständlichen Pulssperrdruck ersetzt. Sahli hat nachdrücklich auf die physikalischen Gründe aufmerksam gemacht, denen zufolge die einseitige Betrachtung des Druckes im Arteriensystem keinen wesentlichen Fortschritt in der Erforschung des Zirkulationsproblems zu erzielen vermag, weil der Mechanismus der Blutbewegung von dynamischen Faktoren bedingt wird, die durch rein statische Messungen wie die Druckmessung niemals exakt erfasst werden könne.

In seinem Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden hat Sahli der Blutdruckmessung ihre Aufgaben und Schranken gewiesen und die Einwände gegen dieselbe in präziser Weise formuliert. Er hat mit seiner grundlegenden Abhandlung über die dynamische Pulsmessung als Erster das Postulat einer neuen Fragestellung erhoben und der Forschung den Weg zu einer naturwissenschaftlichen Aufstellung des Problems gezeigt. Es ist eines seiner Verdienste, durch genaue Scheidung des Extensitätsfaktors vom Intensitätsfaktor die wichtigsten Daten eines gegebenen Gefässabschnittes, das Pulsvolumen und die Pulsenergie, der direkten Messung zugänglich gemacht zu haben. Hierdurch erst wurde eine neue, exaktere Grundlage geschaffen, die es nunmehr ermöglicht, aus den gemessenen Werten unter Berücksichtigung der Pulsfrequenz und Widerstandsverteilung im peripheren Stromgebiet relativen Aufschluss über die Zirkulationsgrösse zu erhalten. Sahli hat in seinen Arbeiten (Ueber die richtige Beurteilung der Volumbolometrie usw., D. Arch. f. kl. Med. Bd. 122) die grundlegenden Gesetze aufgestellt, die sich aus den Beziehungen der Determinanten dieser Werte, insbesondere der Vasomotorenwirkung, für die Zirkulation ergeben haben.

Die vorliegende Arbeit ist nicht dazu bestimmt, die Diskussion über die theoretische Seite dieser Forschungen zu erweitern. Sie setzt vielmehr die wesentlichen Ergebnisse dieser Fragen als bekannt voraus und dient dem praktischen Zwecke durch Beschreibung der Prinzipien und Methoden der modernen Messungen einen Beitrag zu liefern zur Förderung der so wichtigen Untersuchung der Zirkulation und besonders die praktische Anwendung der Apparate der dynamischen Pulsmessung anzuregen. Sie stellt die methodologische Grundlage dar zu einer Arbeit, zu der mich Herr Prof. Veraguth angeregt hat: die experimentelle Kontrolle der Einwirkung physikalischer Therapien auf die Zirkulation.

Das Sphygmometer von H. Schulthess und das Prinzip der Volumbolometrie.

Den Ausgangspunkt für meine Untersuchungen bildete das im Korr.-Bl. f. Schw. Aerzte, 1911 u. 1916, beschriebene Sphygmometer von Schulthess, das zwar nicht für Pulsmessungen nach streng dynamischen Prinzipien bestimmt ist, aber in physikalischer Hinsicht gegenüber dem bisherigen Instrumentarium eine beachtenswerte Neuerung und Verbesserung der Konstruktion darstellt.

Bei diesem Instrument begegnete ich zunächst einem störenden Umstand, der wohl jedem bekannt sein dürfte, der oszillatorische Manometermessungen vorgenommen hat. Man findet in der Literatur die Angabe, dass für das Kriterium des sogenannten Minimal-, bzw. Maximaldruckes derjenige Moment zu gelten habe, wo die Zeigerschwankungen „plötzlich“ grösser, bzw. kleiner werden. Beim Bestreben nach einiger Genauigkeit

macht man aber die Erfahrung, dass der Grössenumschlag kein deutlicher, jedenfalls kein plötzlicher, sondern in den meisten Fällen ein allmählicher ist. Die Uebergangszone ist ungleichmässig breit und unscharf begrenzt, sodass man sich im steten Zweifel befindet, ob die erwartete Grenze bereits erreicht oder schon überschritten ist. Man erhält daher schwankende und unsichere Werte, die es durchaus begreiflich erscheinen lassen, dass die Mehrzahl der Aerzte die einfachere und sicherere Methode von Riva-Rocci vorziehen, obwohl mit ihr nur die Bestimmung des „Maximaldruckes“ möglich ist.

Schulthess hat den erwähnten Nachteil, der auch seinem Apparate anhaftet, selbst erkannt und ausdrücklich festgestellt. Sein Instrument stellt aber in anderer Beziehung eine Neuerung dar, die mir von besonderem Interesse schien. Es weist nämlich die bemerkenswerte Eigentümlichkeit eines „Differentialmanometers“ auf, bei dem die Druckluft zu beiden Seiten der Membran geleitet wird, deren Schwingungen registriert werden. Nach Angabe des Verfassers dient diese Anordnung dazu, zu ermöglichen, dass die Membran auch hohen Drucken standhält und ihre Deformation bei allen Manchettendrucken von der gleichen Ausgangslage aus erfolgt. (Korr.-Bl. f. Schw. Aerzte, 1911, 26). Die doppelseitige Zuleitung der Druckluft auf die registrierende Membran schien mir nun die Möglichkeit zu einer Vervollkommnung dieser Methodik zu bieten. Sie war für mich die Veranlassung zu einer Umgestaltung des Schulthess'schen Apparates, in deren Folge sich mir der Weg zu einer für mich noch neuen Lösung des Pulsproblems eröffnete.

Da es mir zunächst darauf ankam, die Uebergangszone der Schwingungsamplitude des Manometerzeigers schärfer abzugrenzen, so suchte ich durch eine Steigerung der Empfindlichkeit des Apparates zu meinem Ziele zu kommen — unter Verzicht auf die für praktische Zwecke unbrauchbare Komplikation des Spiegelsphymographen. Die Schwierigkeit dieser Aufgabe liegt aber darin, zugleich mit der Erhöhung der Empfindlichkeit auch die Proportionalität der Ausschläge mit den Drucksteigerungen zu wahren. O. Frank hat nämlich in seiner Hämodynamik gezeigt, dass die Schwingungsamplitude einer Membran nur unter der Voraussetzung sehr grosser Membranspannung den Drucksteigerungen proportional sein kann. Nun steht aber die Empfindlichkeit der Ausschläge im umgekehrten Verhältnis zur Membranspannung, und so lassen sich bei einem Membranmanometer Steigerung der Empfindlichkeit und Proportionalität der Ausschläge nicht miteinander in Einklang bringen. Es bliebe uns nur die Wahl, entweder auf das Eine, oder auf das Andere zu verzichten.

Ein Ausweg ist nur dann denkbar, wenn es gelingt, den störenden Elastizitätskoeffizienten der Membran auszuschalten, indem man diese frei beweglich gestaltet, das heisst, wenn man vom Membranmanometer zum Kolbenmanometer (Frank) übergeht. Das Ideal wird verwirklicht in

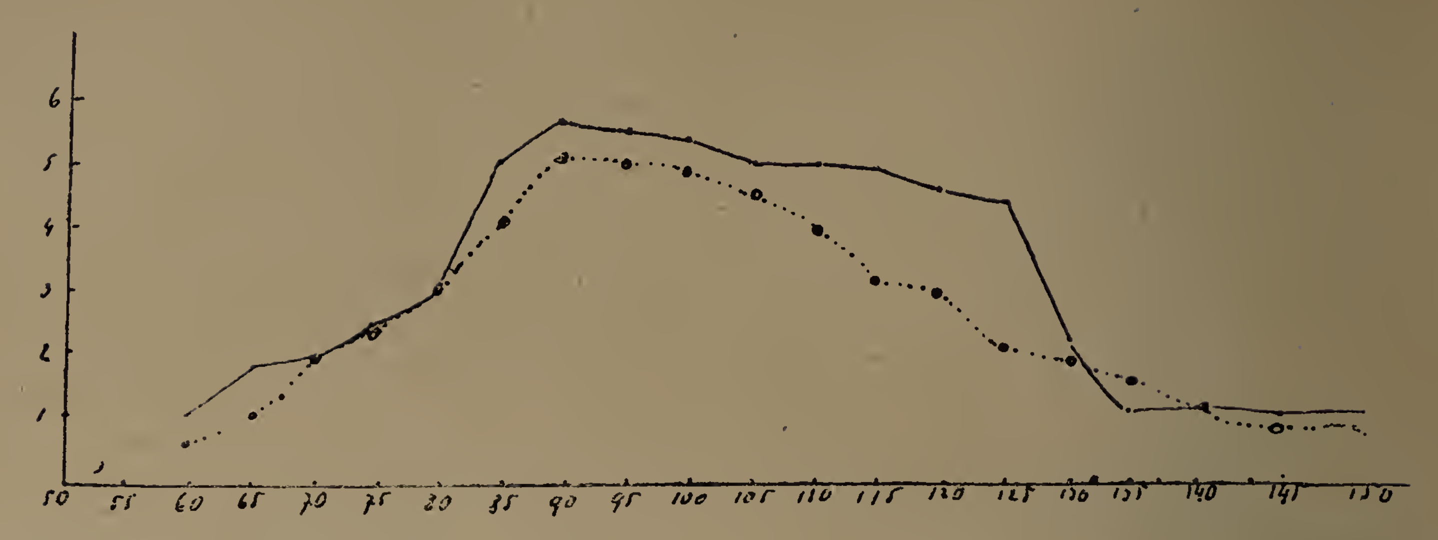
einem reibungslos und trägheitsfrei verschiebbaren Kolben, der sich in Analogie zu der Schulthess'schen Anordnung in einem Zylinder bewegen müsste, der beidseitig mit der Druckluft in Verbindung steht. Dieses Ziel ist aber sehr einfach mittels einer Glasröhre zu erreichen, die eng genug ist, um auf einen in ihr befindlichen Flüssigkeitstropfen eine Kapillarwirkung auszuüben, so dass dieser das Lumen der Röhre verschliesst und nun als ein reibungsloser Kolben der leisesten Druckschwankung gehorcht, die von der einen oder von der anderen Seite aus erfolgt.

Das Prinzip dieser Einrichtung ist in der chemischen und physikalischen Technik, insbesondere der gasanalytischen, seit langem bekannt. Pettersson verwendet eine Indexkapillare an seinem Apparat zur Luftanalyse (Beschr. u. Abb. in Fresenius' Zeitschr. f. anal. Chemie, 1886, S. 467) als Differentialmanometer zur Messung kleinster Druck- und Volumenschwankungen. In die hämodynamische Technik wurde die Indexkapillare von Oliver und Sahli eingeführt, der sie in Verbindung mit seinem Sphygmobolometer zuerst als Manometer, und später als Volumeter benutzte.

Bei der Anwendung eines Flüssigkeitsindex als Differentialmanometer und unter Berücksichtigung der schon von Schulthess[1]) angeführten Möglichkeit der Steigerung der Empfindlichkeit durch Einschaltung von „Reservevolumen", lässt sich nicht nur der Apparat bedeutend vereinfachen, sondern auch die Genauigkeit der Messungen erhöhen. Die Uebergangszone für den Grössenumschlag der Oszillationen kann bei dem äusserst empfindlichen Index wesentlich schärfer bestimmt werden. Diese Anordnung muss demnach als eine Vereinfachung und Verbesserung des v. Recklinghausen'schen Apparates betrachtet werden. Am besten illustrieren wohl die nachfolgenden Tabellen und Kurven das Gesagte. Sie zeigen die Aenderungen der Oszillationsbreite beim Schulthess'schen Apparat und bei Verwendung der Indexkapillare bei steigendem Manschettendruck. Die Messungen wurden mit einer Sahli'schen Oberarmmanschette an derselben Person in gleicher Sitzung vorgenommen.

Druck in mm Hg	Zeigerschwankungen in Teilstrichen der Skala	Indexschwankungen in Teilstrichen der Kapillaren	Druck in mm Hg	Zeigerschwankungen in Teilstrichen der Skala	Indexschwankungen in Teilstrichen der Kapillaren
60	0,6	1,5	110	4,0	5,0
65	1,0	1,7	115	3,2	5,0
70	2,0	1,9	120	3,0	4,6
75	2,4	2,5	125	2,0	4,1
80	3,0	3,1	130	1,8	2,0
85	4,0	5,2	135	1,4	1,0
90	5,2	5,8	140	1,0	1,0
95	5,0	5,5	145	1,0	0,9
100	5,0	5,4	150	0,8	0,9
105	4,5	5,2			

1) Zentralblatt f. Herz- u. Gefässkr. 1915. Nr. 14.



Kurven der oszillatorischen Schwankungen für Zeigermanometer und Indexkapillare.

Abszisse: Drucke in Millimeter Hg.
Ordinate: Schwankungen in Teilstrichen.
-------- Zeigerschwankungen: Ein Teilstrich = 1 mm der Skala.
———— Indexschwankungen: Ein Teilstrich = 12 mm Kapillare (= 0,1 cm).

Diese Messungen ergeben eine deutliche Zunahme der Oszillationsbreite zwischen 80 und 85 mm (Minimaldruck) und eine ebensolche Abnahme derselben zwischen 125 und 130 mm (Maximaldruck), die sich aber nur in den Indexschwankungen deutlich ausdrückt. Es muss allerdings erwähnt werden, dass es auch Fälle gibt, bei denen auch die Anwendung der Kapillare keine scharfe Bestimmung dieser Grenzen zulässt, ein Umstand, der ja wohl mit der Beschaffenheit der Weichteile und Arterienwand in Zusammenhang stehen dürfte und bei verschiedenen Patienten die Messungen in verschiedenem Sinne beeinflusst. Im allgemeinen aber darf gesagt werden, dass wir in der Anwendung der Indexkapillare zur Druckmessung ein wesentlich besseres Kriterium für die Erkennung der Aenderungen in den Schwankungen der Pulsoszillationen in der Hand haben.

Die wesentliche Folge einer solchen Erweiterung der Methodik besteht aber ohne Zweifel in der damit ermöglichten Einführung eines neuen Messprinzipes.

Aus den mathematischen Ueberlegungen, die wir im nächsten Abschnitte kennen lernen werden, ergeben sich die Bedingungen, unter denen die grösstmögliche Steigerung der Empfindlichkeit der Indexschwankungen zu erreichen ist. Wenn man aber, zum Zwecke dieser Steigerung, den Anschlussraum, gegen den die pulsatorischen Drucksteigerungen erfolgen, vergrössert (im Apparat von Schulthess wird dieser Raum durch das Manometergehäuse dargestellt), so haben wir zugleich mit der Erhöhung der Empfindlichkeit eine Abnahme der Drucksteigerungen im System zu gewärtigen, denn nach bekannten Gesetzen ist die Druckzunahme in einem geschlossenen Raum bei gleicher Volumverdrängung um so geringer, je grösser der Raum ist. Wird also das die Luftpulse auffangende Volumen nur gross genug gewählt, so werden die Indexschwankungen des Differentialmanometers nicht mehr Druckänderungen sondern Volumverschiebungen anzeigen, nämlich dieselben

Volumverschiebungen, die der gestaute Arterienpuls in der Manschette hervorruft und die sich in die Kapillare hinein fortpflanzen. Wir erhalten so eine anschauliche Darstellung dieser Luftpulse, und ein Mass für das bei jedem Pulsschlag in der Manschette verdrängte Luftvolumen. — Das ursprüngliche Manometer ist jetzt ein Volumeter.

Auf diesem Wege sind wir aber zu einem von der früheren Methodik verschiedenen Messprinzip gelangt, das dem Pulsproblem eine neue Fragestellung und Lösung erschliesst. Es ist dies das Prinzip der Volumbolometrie, das Sahli im Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 115 zum ersten Mal beschrieben hat und das uns in der Folge beschäftigen wird.

(Ich hatte seiner Zeit Gelegenheit mein erstes Versuchsmodell zur Volummessung des Pulses Herrn Prof. Sahli vorzuführen. Auch an dieser Stelle sage ich ihm meinen Dank für das liebenswürdige Interesse, das er meinen Darlegungen entgegenbrachte ungeachtet meiner Unkenntnis seiner grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiete. Ein Reihe misslicher Umstände hatte diese verschuldet. So wurde mir die Ueberraschung zuteil, dass das Untersuchungsprinzip, zu dem ich auf dem Wege des oben entwickelten Gedankenganges gelangt war, sich als mit demjenigen übereinstimmend erwies, das Sahli 1914 in Form der Volumbolometrie in den Dienst der Hämodynamik gestellt hat. Unter diesen Umständen war es eine besondere Ironie des Zufalls, die mir in unserem Institut eine einzelne kalibrierte Kapillare in die Hände fallen liess, die ich ohne ihre Bestimmung zu kennen, bei meinen ersten Versuchen benutzte und die, wie es sich bei meinem Besuche in Bern herausstellte, einen Bestandteil eines Sahli'schen Volumbolometers darstellte, das anscheinend ein Vorgänger im Institut gebraucht und demontiert hatte.)

Die theoretische Grundlage der Methodik.

Das Sahli'sche Postulat der dynamischen Aufstellung des Pulsproblems und seiner experimentellen Ausgestaltung gründet sich auf den physikalischen Begriff der Energie.

In der Physik wird die Energie oder die Arbeit definiert als das Produkt: Kraft mal Weg. Für unsere Zwecke erweist sich aber eine in der Thermodynamik gebräuchliche Definition als geeigneter. Sie lautet: Arbeit = Druck mal Volumen. Die Gleichwertigkeit beider Definitionen lässt sich am besten an folgendem Beispiel klar machen. Wir denken uns einen Zylinder, der an einem Ende in ein grösseres geschlossenes Gefäss mündet, in dem der Druck P herrscht. In diesem Zylinder sei ein Kolben verschiebbar. Dann wird die Arbeit oder Energie die erforderlich ist, um den Kolben gegen den Druck um einen bestimmten Betrag vorwärts zuschieben gegeben sein durch das Produkt der Kraft, welche zur Kolbenbewegung nötig ist und dem zurückgelegten Weg des

Kolbens. Da aber in diesem Falle die bewegende Kraft dem Drucke gleichkommt, gegen den sie Arbeit leistet, und der Weg, den der Kolben zurücklegte, durch die Volumverschiebung während seiner Bewegung gegeben ist, so kann man das Produkt Kraft mal Weg auch ersetzen durch den Ausdruck: Druck mal Volumen.

Wie lassen sich nun aber diese Definitionen auf das Pulsproblem anwenden?

Vergegenwärtigen wir uns das Experiment von Riva-Rocci. Wenn wir eine pneumatische Manschette um den Oberarm eines Patienten anlegen und mit Hilfe des Gebläses den Druck steigern, so können wir, je nach Stärke dieses Druckes, dessen Wirkung in verschiedene Phasen einteilen. Ist der Druck in der Manschette zunächst nur so klein, dass er gerade hineinreicht, um die Basalfläche der Haut anzuschmiegen, ohne indes den venösen Rückfluss des Blutes wesentlich zu beeinträchtigen, so werden die geringsten Veränderungen im Umfang der Extremität auf die Manschette übertragen und Bewegungen der Manschettenluft ausgelöst, die wir mit Hilfe eines zu beschreibenden Apparates beobachten und messen können. Die Manschette wird in diesem Falle zu einer allereinfachsten Form eines Plethysmographen. Welche Bedeutung dieser lockeren Manschettenapplikation für eine Erweiterung der hämodynamischen Untersuchungstechnik zukommt, werden wir in einem besonderen Abschnitte kennen lernen.

Bei steigendem Druck der Manschettenluft gelangen wir bald zur zweiten Phase. Die oberflächlichen Venen werden gestaut, der Rückfluss des Blutes mehr und mehr behindert, während der arterielle Strom noch ungehemmt seinen Fortgang nimmt. Dann schliesst sich die Manschette immer enger um die Weichteile, komprimiert sie unter Verschluss der Gewebsspalten und Verdrängung von Lymphe und Gewebsflüssigkeit nach den seitlichen Partien.

In der dritten Phase werden durch den zunehmenden Druck die Weichteile eine solche physikalische Beschaffenheit und Konsistenz erlangen, dass sie die in der Tiefe gelegenen Arterien als einheitliche Masse umschliessen und dadurch — gewissermassen als äussere Fortsetzung ihrer Wandungen — zur Uebertragung der Gefässpulsationen an die Oberfläche befähigt werden. Der Aussendruck wird jetzt dem natürlichen Tonus der Arterienwand entgegenwirken und ihr gleich einer entspannten Membran eine Beweglichkeit ermöglichen, die eine freie Entfaltung der Wandung unter der Pulswirkung zur Folge hat (Sahli). In diesem Moment ist die Bedingung für die beste Uebertragung des Pulses geschaffen. Und da die in der Manschette verdrängte Luft den Masstab für die pulsatorische Volumzunahme der Arterie darstellt, so besitzen wir, wie Sahli gezeigt hat, ein Mittel um das Pulsvolumen des gestauten Pulses zu messen.

Bei weiterer Drucksteigerung (vierte Phase) wird das Lumen der Arterien mehr und mehr verengt bis zuletzt nur noch die am oberen Manschettenrand reflektierten Pulswellen Luftpulse der Manschettenluft auszulösen vermögen.

Die prinzipielle Bedeutung der Pulsvolummessung des gestauten Pulses für die Berechnung der Zirkulationsgrösse eines Arterienabschnittes der Peripherie und den Aufschluss über die Grösse des Auswurfvolumens des Herzens hat Sahli nachgewiesen und ich begnüge mich hier mit dem Hinweis auf seine Schriften, speziell D. Arch. f. kl. Med., Bd. 115. Sahli hat gezeigt, dass, entgegen dem von François Frank und Mosso beschriebenen Verfahren zur Volummessung des Pulses mittelst Plethysmographen, die keinen Rückschluss auf die bei der Systole in die Extremität eindringende Blutmenge gestattet, weil diese Menge von dem peripheren Widerstand abhängig ist, nur eine Messung bei optimal gestautem Puls, die eine freie Entfaltung der Arterienwand ermöglicht, brauchbare Werte gibt, wenn man dabei die Pulsfrequenz mit in Berücksichtigung zieht.

Gelingt es uns, in einwandfreier Weise das Pulsvolumen zu messen unter gleichzeitiger Mitberücksichtigung des dabei wirksamen Druckes — oder, was auf dasselbe hinauskommt, des Gegendruckes in der Manschette — so ist das Problem der dynamischen Pulsmessung, d. h. die Messung des Produktes: Druck mal Volumen, gelöst.

Die älteren Verfahren der Messung beruhten auf der Berechnung der durch den Puls in der Manschette hervorgerufenen Drucksteigerung. Da es aber nicht meine Absicht ist, auf diese Methoden näher einzutreten, so begnüge ich mich mit einem Hinweis auf ihre von Sahli in seinen Schriften beleuchteten Nachteile. Eine besondere Rolle spielte beim Manschettenmessverfahren die störende Elastizitätswirkung der nichtstarren Teile bei den Drucksteigerungen. Zwar glaubte Christen durch ein besonderes Verfahren diesen Fehler vermeiden zu können, indem er an einer Stelle des pneumatischen Systems eine graduierte Spritze einschaltete, deren Stempel er gerade so weit verschiebt, als nötig ist, um dieselbe Druckerhöhung zu erzeugen, die der Puls bewirkt. Allein es ist aus der Kritik seiner Methode zur Genüge bekannt, dass sie prinzipielle und praktische Nachteile aufweist und dass die mit ihr gefundenen Zahlen, wie z. B. Stähelin betont hat, nicht stimmen.

Sahli hat die Manschettenmethode gänzlich aufgegeben und ist dazu übergegangen, die Messungen mit einer in leerem Zustande flach zusammenklappenden Pelotte auszuführen, die unter einer Druckplatte mittels eines Armbandes am Handgelenk an der Stelle der Radialarterie aufgeschnallt wird.

Im übrigen hat auch dieses Verfahren nur noch historisches Interesse, da es inzwischen durch ein neueres überholt wurde, das Sahli im Deutsches Arch. f. kl. Med., Bd. 115, beschrieben hat und zu dem wir,

ausgehend von der oben geschilderten, kritischen Betrachtung des Schulthess'schen Apparates und seiner Ausgestaltung, und zunächst ohne Kenntnis der einschlägigen Arbeiten Sahli's, gleichfalls gelangt sind.

Denken wir uns zwei geschlossene Räume V und R, die durch eine enge Röhre a b miteinander kommunizieren. V soll das Manschettenvolumen darstellen.

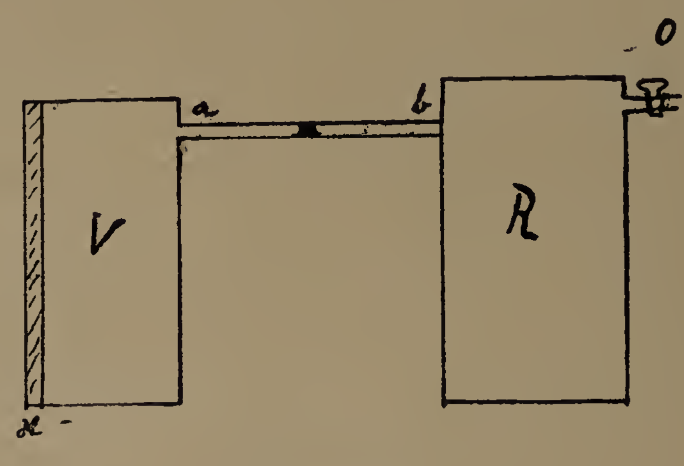


Abbildung 1.

Nehmen wir nun an, dass durch den Puls beim Stauungsdrucke P das Luftvolumen x aus der Manschette verdrängt werde. Dann wird in dem pneumatischen System der Druck um einen kleinen, entsprechenden Betrag ansteigen. Aber kümmern wir uns einmal gar nicht um den Druck, sondern wenden wir unsere Aufmerksamkeit einer anderen Veränderung zu, die die Pulswirkung im Gefolge hat.

Die Luft x, die beim Anprall der Pulswelle deplaciert wird, muss einen bestimmten Anteil der Manschettenluft V durch die Röhre nach R hinüberdrängen. Während der Diastole wird dieser Anteil nach V zurückkehren, um beim nächsten Pulse wieder nach R hinübergeschoben zu werden usw. Es wird also ein gewisses Luftvolumen im Rhythmus des Pulses zwischen R und V hin und her pendeln. Nennen wir dieses Pendelvolumen Δ. Es ist leicht, die Grösse Δ unter Anwendung des Mariotte'schen Gesetzes zu berechnen. Wir können aber auch durch eine einfache Ueberlegung dazu gelangen. Da sich nämlich das verdrängte Luftvolumen der Manschette auf das gesamte pneumatische System verteilen muss, so wird der Anteil, der nach R hinüberwandert, um so grösser sein, je grösser R ist im Verhältnis zum gesamten Raum. Wir haben somit die einfache Beziehung:

Das Pendelvolumen verhält sich zum Pulsvolumen wie der Anschlussraum zum Gesamtraum des Systems. Oder:

$$\frac{\Delta}{x} = \frac{R}{R+V}$$

daraus wird:

$$x = \Delta \cdot \frac{R+V}{R} \qquad (1)$$

Wir sind also imstande, den Wert x, das Pulsvolumen zu berechnen, wenn uns Δ, R und V bekannt sind. Δ kann man aber sehr leicht

messen, indem man an Stelle der Röhre a b eine Kapillare benützt, die in Volumteile, z. B. Zehntel Kubikzentimeter, eingeteilt ist und einen Index hineinbringt, der, wie wir oben gesehen haben, in seinen Oszillationen den Rhythmus des Pulses und das jeweils verdrängte Volumen genau anzeigen wird.

In dem Ausdruck $\triangle \cdot \frac{R+V}{R}$ ist das pulsierende Volumen V nicht bekannt und stellt eine wechselnde Grösse dar je nach dem Umfang der verwendeten Manschette und der Art ihrer Applikation. Je kleiner aber das Volumen V im Verhältnis zu R gewählt wird, desto geringer wird der Grössenunterschied zwischen Zähler und Nenner des Bruches $\frac{R+V}{R}$ sein, d. h. desto mehr wird er sich der Einheit nähern und zu vernachlässigen sein. Wenn also beispielsweise V=10 und R=200, dann wird

$$x = \frac{210}{200} \triangle = \frac{105}{100} \triangle$$

Wenn wir diesen Bruch vernachlässigen und demnach das Pulsvolumen dem Pendelvolumen gleichsetzen, so machen wir einen Fehler von nur 5 pCt., der unter Berücksichtigung des Umstandes, dass mittelst dergleichen Messungen überhaupt nur Annäherungswerte zu erreichen sind, nicht in Betracht fällt.

Bei Verwendung von Oberarmmanschetten dagegen, deren Luftgehalt auch unter günstigen Umständen, nicht nur nahe an 100 ccm heranreicht, sondern je nach der Applikationsweise nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterworfen ist, können wir die Berücksichtigung des Volumens V nicht umgehen. Wir wären demnach genötigt zu einer Messung zu schreiten, wenn wir uns nicht mit zufällig bedingten und ungenauen Werten begnügen wollen.

Die Berücksichtigung des Manschettenvolumens und der übrigen Volumina unseres Apparates geschieht nun unter Umgehung der umständlichen direkten Messung durch folgenden einfachen Kunstgriff:

Am Raume R sei ein Ablasshahn O angebracht. Nehmen wir an, wir hätten eine Messung ausgeführt, die beim optimalen Drucke P_1 den Indexausschlag $\triangle$ ergab, den wir nach Gleichung (1) auf das wahre Pulsvolumen zu reduzieren hätten. Wir unterbrechen nun die Kommunikation zwischen V und R für einen Augenblick und öffnen den Hahn O. Die in R komprimierte Luft wird daher aus R entweichen und der ursprüngliche Druck P_1 auf Nulldruck (Barometerstand) abfallen. Nun wird der Hahn O wieder geschlossen und die Kommunikation zwischen V und R wieder hergestellt. Dabei strömt so viel von der unter höherem Druck befindlichen Luft in V anch R hinüber bis der Druck im ganzen System derselbe geworden ist, und einen mittleren Betrag P_2 angenommen hat.

Die Berechnung des Volumens V ergibt sich unter Anwendung der Gasgesetze aus folgender Gleichung, in der B den Nulldruck oder den Barometerstand bedeuten soll:

$$V \cdot (P + B) + R \cdot B = (V + R) \cdot (P_2 + B)$$

daraus wird V:

$$V = R \cdot \frac{P_2}{P_1 - P_2} \qquad (2)$$

Wenn wir diesen Wert für V in Gleichung (1) einsetzen, so erhalten wir:

$$x = \Delta \cdot \left[\frac{R + \frac{P_2}{P_1 - P_2}}{R} \right] = \Delta \cdot \left[1 + \frac{P_2}{P_1 - P_2} \right]$$

Ersetzen wir in dieser Gleichung 1 durch den gleichwertigen Ausdruck:

$$\frac{P_1 - P_2}{P_1 - P_2}$$

dann wird

$$x = \Delta \cdot \frac{P_1}{P_1 - P_2} \qquad (3)$$

In dieser Gleichung wird das Pulsvolumen durch das Produkt des Indexausschlages mit einem Quotienten ausgedrückt, der nur Werte für Drucke enthält, die wir bei der Messung am Manometer ablesen. Wir sind somit unabhängig geworden von allen Volumina des Apparates, zu denen die Inhalte der Manschette, des Manometers, der Zuleitungen, kurz alle Teile des ganzen pneumatischen Systems gehören. Da die Grösse des angeschlossenen Raumes zwar, wie gezeigt, für die Breite der Indexausschläge bestimmend ist, bei einem Apparate, der nach dem dargelegten Prinzip konstruiert ist; jedoch ausser Betracht fällt, so haben wir es in der Hand, durch geeignete Wahl dieses Anschlussraumes die Indexausschläge zu regulieren und für jede Pulsgrösse mit derselben Kapillare messbar zu gestalten.

Aus dem Pulsvolumen ergibt sich der Wert für die Zirkulationsgrösse des gemessenen Arterienabschnittes durch Multiplikation mit der Pulszahl in der Minute (Minutenpulsvolumen).

Der Energie- oder Arbeitswert berechnet sich nach dem früher gesagten aus dem gefundenen Pulsvolumen durch Multiplikation mit dem zugehörigen Drucke und der Zahl 13,6, dem spezifischen Gewicht des Quecksilbers.

Die Apparate.

Sahli hat im Deutschen Archiv f. klin. Med. 1914 einen Apparat beschrieben, der eine Erweiterung und Verbesserung seines Sphygmobolometers darstellt und die direkte Messung des Radialispulsvolumens ermöglicht, aus dem sich die Werte für die Arbeit und die Zirkulationsgrösse des betreffenden Arterienabschnittes ohne weiteres ableiten lassen.

Das Instrument besteht aus dem Sahli'schen Manometer A, das an die Zweigleitungen der Messvorrichtung angeschlossen wird. D ist die den Puls auffangende, in leerem Zustand flach zusammenklappende Pelotte aus dünnem Kautschuk, E—K die Indexkapillare, deren seitliche Ampullen die Indexflüssigkeit enthalten. Die Kapillare ist in $^1/_{100}$ ccm eingeteilt. Das Schlauchstück N führt die mit dem Gebläse G erzeugte Pressluft zu beiden Seiten des Index und in alle Teile des Apparates. R ist das Anschlussvolumen, das aus einer 200 ccm fassenden Flasche besteht, in deren Verbindungsrohr ein langsam wirkender, verschiebbarer Abflusshahn zur Druckentlastung des Systems angebracht ist. Für den Gebrauch wird die Pelotte mittels der Druckplatte aus Hartgummi und einer „Manschette" auf die Radialis aufgeschnallt. Man lässt aus einer Ampulle der Kapillare durch Neigen derselben etwas Flüssigkeit in die letztere einfliessen und füllt das System mit Druckluft. Sobald man die Schläuche bei O und N zwischen den Fingern abklemmt, fängt der Index

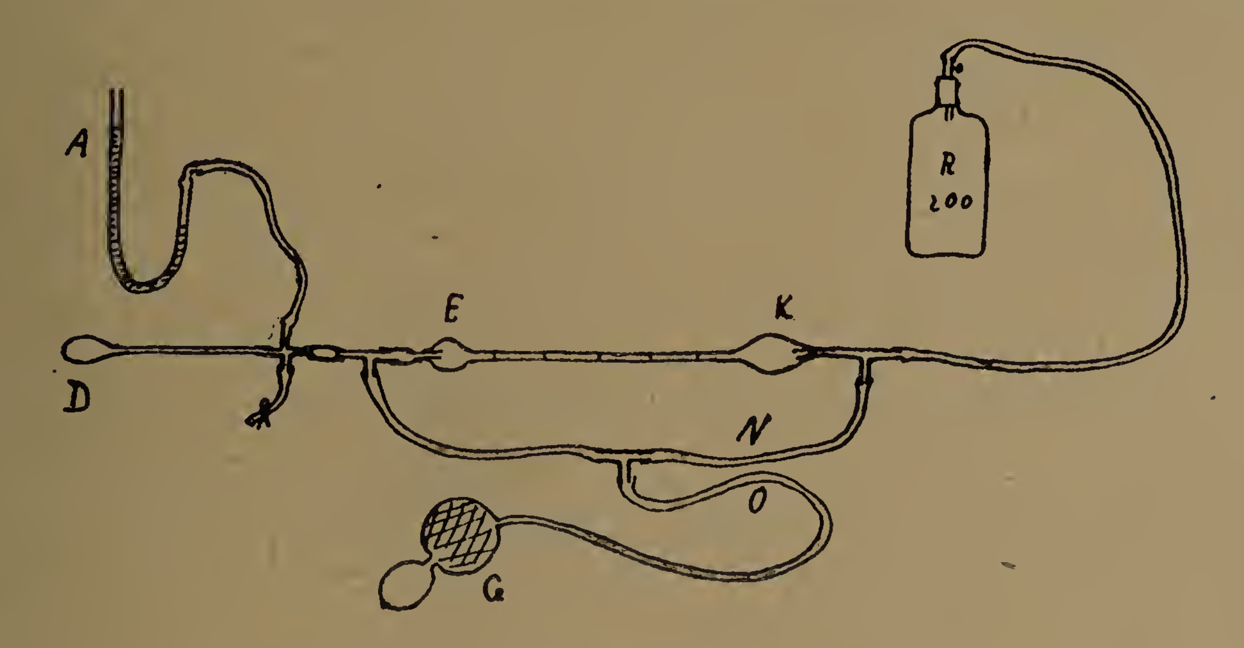


Abbildung 2.

zu pulsieren an. Die Ausschläge erreichen bei einem bestimmten Druck eine maximale Grösse, die sie über einen gewissen Druckbezirk beibehalten, um dann bei weiterer Drucksteigerung wieder an Grösse abzunehmen. In dem Augenblick, bevor dies der Fall ist, notiert man sich den Druck, der als „Optimaldruck" für die Bewertung der Arbeit in Rechnung gezogen wird. Das passive Volumen von 200 ccm ist genügend gross, um bei der Kleinheit der Pelotte den Multiplikationsfaktor $\frac{R+V}{R}$ vernachlässigen zu können. Die Indexausschläge geben also, wie früher bemerkt, ein direktes Mass für das Pulsvolumen der Radialis.

Nach einer Zusammenstellung von Da Cunha im Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte 1917, Nr. 46, beträgt das Pulsvolumen der Radialis bei gesunden Männern ungefähr 0,1 ccm, der Arbeitswert etwa 12,4 qcm und das Minutenpulsvolumen 7,4 ccm. In der erwähnten Arbeit findet man auch die wertvollen Daten über die physiologischen Tagesschwankungen dieser Werte.

Der Apparat von Sahli ist in allen seinen Teilen dem speziellen Zwecke der Radialispulsmessung angepasst und gestattet infolgedessen die Messung eines anderen Arterienabschnittes natürlich nicht. (Die Applikation der Pelotte an der Subklavia, die Brösamlen angab in der Meinung, damit die Vasomotorenwirkung auszuschalten, dürfte kaum Nachahmung finden, dies umsoweniger als Sahli selbst dagegen Einspruch erhoben hat.) Die Klinik hat bis jetzt zu hämodynamischen Messungen fast ausschliesslich sich der von Basch eingeführten und von Sahli verbesserten Pelotten und der Oberarmmanschetten bedient. Der Gedanke, eine Manschette am Handgelenk anzubringen, wo sie viel bequemer zu applizieren ist, liegt aber sehr nahe[1]).

Hartmann hat in seiner Arbeit über sphygmobolometrische Messungen gelegentlich seiner Kritik der ihn nicht ganz befriedigenden Technik des Verfahrens die Frage angeregt, ob es nicht vielleicht vorteilhafter wäre, die Sahli'sche Manschette (gemeint ist das Aufschnalleband der Pelotte) durch eine andere, „nach Art der beim Tonometer nach Riva-Rocci gebräuchlichen", zu ersetzen. In der Literatur habe ich nirgends eine Berücksichtigung dieses oder eines ähnlichen Gedankens finden können. Ich habe sehr bald nach meinen ersten Messungen mit Oberarmmanschetten, deren im Handel vorkommende Formen für die Zwecke der Pulsvolummessung zumeist viel zu plump und ungeeignet sind, Versuche mit einer Handgelenkmanschette vorgenommen, die ich mir wegen der Schwierigkeiten der Beschaffung selbst angefertigt hatte. Schon die ersten Messungen mit einer solchen Handgelenkmanschette haben mich aber von der ausserordentlichen Bequemlichkeit und den Vorteilen dieser Konstruktion überzeugt, so dass ich ihr seither meine besondere Aufmerksamkeit gewidmet habe.

Ein wichtiger Vorteil lag vor allen anderen darin, dass unter Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse des Handgelenks die Möglichkeit sich bot, eine einfache Vorrichtung anzubringen, die die venöse Stauung beträchtlich vermindert, bei vielen Individuen sogar gänzlich ausschaltet. Diese Vorrichtung besteht in einem, die dorsalen Venen am Handgelenk überbrückenden Steg. Da die zu messenden Arterien auf der Volarseite, die Venen dagegen vorzugsweise auf dem Dorsum verlaufen, so bewirkt dieser kleine Steg, dessen Pfeiler der Dorsalseite von Radius und Ulna auflagern und an ihrer Basis diesen Knochen angepasst sind, dass eine grössere Partie der Weichteile und der Zwischenknochenraum vom Druck befreit sind, wodurch der venöse Rückfluss des Blutes aus der Hand in genügender Weise gewährleistet wird. Der Zweck, den auch die überhöhte Druckplatte der Sahli'schen Aufschnallvorrichtung zu erfüllen sucht, wird auf diese Weise besser erreicht, da

1) Nach einer persönlichen Mitteilung von Herrn Prof. Sahli hat er früher Handgelenkmanschetten verwendet, diese aber wegen der damit verbundenen Stauung und ihrer möglichen Folgen wieder aufgegeben.

der Spielraum für den Venenrückfluss grösser ist. Abgesehen davon ist auch die Applikation des Steges wesentlich einfacher als die der leicht verschieblichen Druckplatte.

Meine Handgelenkmanschette besteht aus einem 5 cm breiten und 12,5 cm langen Gummischlauch aus bestem weichen Gummi und ist zur Verhinderung der Breitenausdehnung unter Druck in soliden, dünnen Seidenstoff eingenäht, der auf Gurtband befestigt ist. Bas Band läuft auf der dorsalen Seite des Gelenkes über den Steg hinweg, auf den auch die Schnalle zu liegen kommt, wodurch vermieden wird, dass die Weichteile unangenehm gequetscht oder geklemmt werden. Die Handgelenkmanschette wird so angelegt, dass der Gummisack die Volarseite gleichmässig umschliesst und dass ihr distaler Rand oberhalb des Processus styloides ulnae zu liegen kommt, wo auch magere Handgelenke in die runde und geschmeidigere Form des Unterarms übergehen.

Für die Pulsmessung bediene ich mich einer vom Sahli'schen Volumbolometer abweichenden Konstruktion, die auch die Verwendung von Oberarmmanschetten zur Messung zulässt[1]). Denn abgesehen von der unzweifelhaft einfacheren Handhabung der Manschetten scheint es mir in mancher Beziehung, z. B. mit Rücksicht auf die Möglichkeit verschiedener Beschaffenheit des peripheren Arteriengebietes, vorteilhaft zu sein, wenn man nicht ausschliesslich auf die Messung eines ganz bestimmten Arterienabschnittes angewiesen ist, wie bei Anwendung der Pelotte.

Die Konstruktion meines Apparates, die sich auf das im theoretischen Teil dieser Arbeit dargelegte Messprinzip gründet und alle in der Praxis wünschbaren Pulsmessungen mit Einschluss der Blutdruckmessung gestattet, ergibt sich aus folgender schematischen Figur:

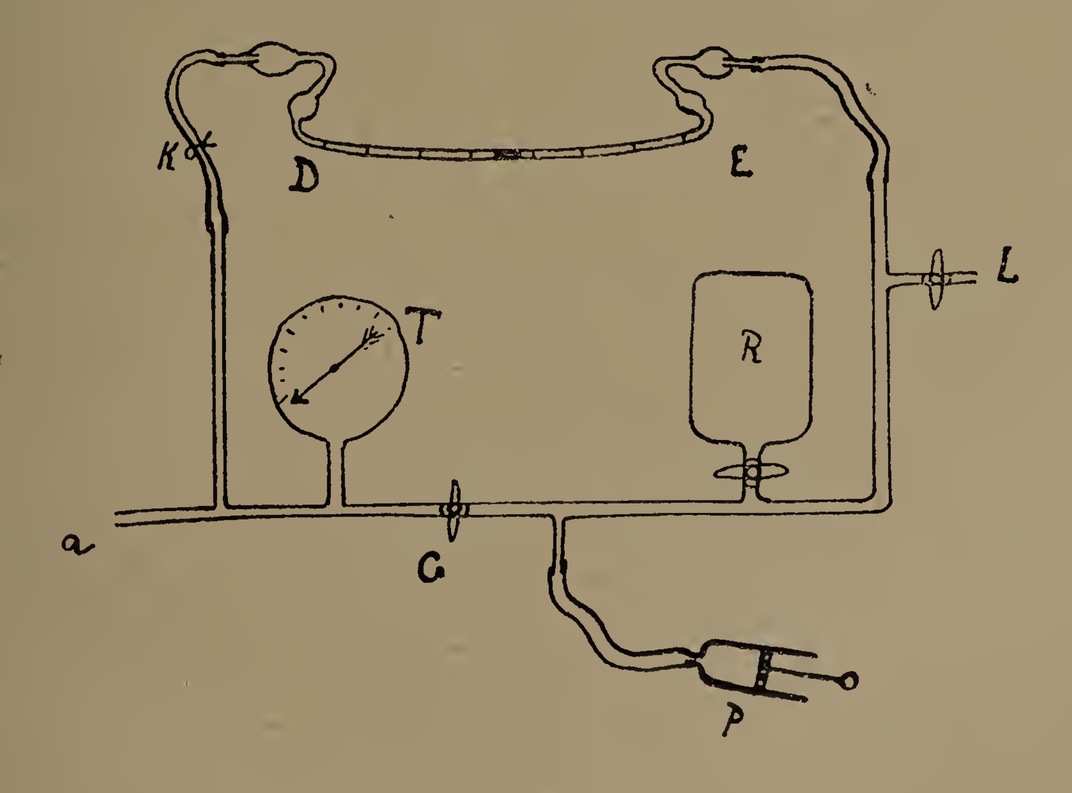


Abbildung 3.

1) Der Apparat wird fabriziert durch die Firma James Jaquet, Fabrik für wissenschaftliche Chronometrie, Basel, Thannerstrasse.

Bei a wird der Schlauch der Handgelenk- oder Oberarmmanschette angeschlossen. Die Pressluft wird dem System mit der Pumpe P zugeführt (Gebläse werden leicht undicht). Den Druck liest man am Jaquet'schen Tonometer T ab, das, wie ich mich wiederholt überzeugen konnte, ein vorzügliches Instrument von grosser Genauigkeit darstellt und den sonst gebräuchlichen Metallmanometern sehr überlegen ist. (Mein Instrument hat bei jeder Aichung mit einem Sahli'schen Quecksilbermanometer für Drucke von 50 mm ab dieselben, genauen Werte ergeben.) R ist ein Anschlussvolumen zum Ein- und Ausschalten. Das Volumeter D E ist so eingerichtet, dass der Index nicht nach den Seitenampullen ausweichen kann und immer wieder in der Mitte der Messröhre sich einstellt. Diese ist in $^1/_{10}$ ccm eingeteilt. Der Hahn G ist zu Beginn der Messung geöffnet, die übrigen Hähne geschlossen. Sobald man G schliesst, fängt der Index zu pulsieren an.

Will man eine Messung mit der Handgelenkmanschette vornehmen, so wird bei L ein weiteres Volumen von etwa $^1/_2$ Liter angeschlossen. Man benutzt dazu eine dem Apparat beigegebene kleine Fussballblase, die so in ein Netz eingeschlossen ist, dass ihr Durchmesser bei 120 mm Druck 10 cm beträgt. Diese Blase wird nach den Messungen wieder entleert; sie kann dauernd am Apparate bleiben. Da der Inhalt einer Handgelenkmanschette 17 bis 20 ccm beträgt, so darf der Quotient $\frac{R+V}{R} = \frac{520}{500}$ nach den früheren Erörterungen vernachlässigt werden, d. h. die Indexausschläge ergeben das direkte Mass für das Pulsvolumen. Bei Messungen mit der Oberarmmanschette bedient man sich des Reservevolumens und schliesst L. Man bestimmt wie früher den Optimaldruck P_1. Dann klemmt man den Schlauch links vom Volumeter bei K ab und öffnet L. Nach dem Entweichen des Ueberdruckes in R lässt man den Schlauch wieder los oder öffnet G, wobei der Druck im ganzen System auf P_2 abfällt.

Das wahre Pulsvolumen ergibt sich nach dem früher Gesagten durch Multiplikation des abgelesenen Indexausschlages mit dem Quotienten $\frac{P_1}{P_1 - P_2}$, dessen Wert man für alle in der Praxis vorkommenden Drucke in einer dem Apparat beigegebenen Tabelle findet.

Die Messung der Pulswerte mit dem hier beschriebenen Verfahren beruht auf der Anwendung des Mariotte'schen Gesetzes. Da dieses Gesetz jedoch nur für starre Räume Gültigkeit besitzt, während die Oberarmmanschette einen elastischen Raum darstellt, der beim Abfall des Druckes von P_1 auf P_2 eine entsprechende Volumverminderung erfahren wird, so machen wir einen Fehler, dessen Grössenordnung wir kennen müssen, um den Grad der Exaktheit des Verfahrens beurteilen zu können.

Zu diesem Zwecke habe ich das Manschettenluftvolumen einer Sahli'schen Oberarmmanschette bei Drucken von 140 bis 50 mm Hg gemessen und den aus der Differenz für die Messung mit meinem Apparat unter Anwendung der Formel (3) sich ergebenden Fehler bei verschiedener Manschettenapplikation bestimmt.

Die Versuchsanordnung war folgende (siehe auch Sahli, Zeitschr. für klin. Med., Bd. 122):

Die Oberarmmanschette M wurde am Arm eines kräftigen, gesunden Mannes angeschnallt und stand mittels Vierwegleitung in Verbindung mit der Aussenluft (K), mit der Gasburette A und mit der Pumpe P und dem Sahli'schen Manometer S. Der Versuch begann damit, dass bei geschlossenen Hähnen K und L Luft bis zu dem gewünschten Drucke in die Manschette gepumpt wurde. Dann wurde die Verbindung mit der Manschette hart an der Austrittstelle ihrer Hülle mit einer Arterienklemme unterbrochen und durch Oeffnen von K und L der Druck im ganzen übrigen System auf Barometerstand (B) gebracht. Nun wurde K geschlossen und die Klemme abgenommen, wobei die Manschettenluft in die Burette strömte und nach den Regeln der Gasanalyse gemessen werden konnte.

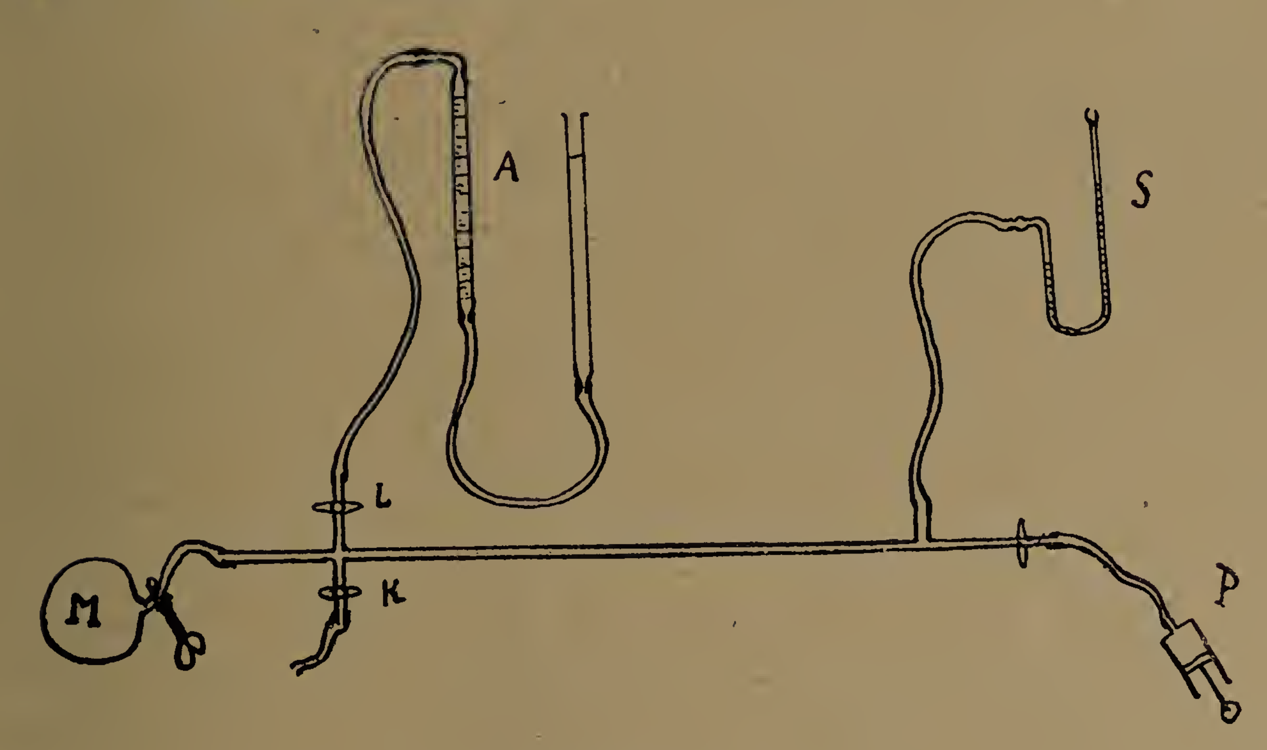


Abbildung 4.

Wenn V das gesuchte Manschettenluftvolumen beim Drucke P, V_1 das gemessene Luftvolumen bei Barometerstand bedeutet, so ergibt sich V aus der Gleichung:

$$V \cdot (P + B) = V_1 \cdot B \text{ woraus } V = \frac{V_1 \cdot B}{P + B}$$

(Die nach dem jedesmaligen Entströmen der Luft aus der Manschette in ihr zurückbleibende Residualluft wurde jeweilen nach der letzten Messung ausgepresst, ebenfalls gemessen und mitberücksichtigt.) Die Messungen wurden mit einer Sahli'schen Oberarmmanschette mit einem Luftsack von 8 × 20 cm ausgeführt und ergaben folgende Zahlen:

I. Locker applizierte Manschette.

Drucke in Millimeter Hg	140	130	120	110	100	90	80	70	60	50
Gemessenes Volumen bei Barometerstand (720 mm)	120	117	113	107	100	96	92	89	82	76
Auf Manschettendruck reduz. Volumen	100	98	97	92,8	88	85	83	81	75,7	71

II. Mittlere Manschettenspannung.

Drucke in Millimeter Hg	140	130	120	110	100	90	80	70	60	50
Gemessenes Volumen bei Barometerstand	82	79	75	71	69	65	60	54	50	45
Auf Manschettendruck reduziertes Volumen	68,5	67	64,3	61,6	60,5	57,8	54	49	46	42

III. Starke Manschettenspannung.

Druck in Millimeter Hg	140	130	120	110	100	90	80	70	60
Gemessenes Volumen bei Barometerstand	55	52	50	44	39	36	32	29	25
Auf Manschettendruck reduz. Volumen	46	44	43	38	34	32	29	26	23

Der für unsere Berechnung in Frage kommende Druckabfall $P_1 - P_2$ ist eine Funktion der Volumen des Apparates, insbesondere des eingeschalteten Reservevolumens R. Für die Berechnung des Fehlers durch das elastische Zusammenfallen der Manschette muss nach Gleichung (1) das Gesamtvolumen des Apparates zugrundegelegt werden. Es ergeben sich dann aus den obigen Messungen folgende Zahlen:

Reservevolumen	R = 50	R = 100	R = 150
Mittlerer Druckabfall in Millimeter Hg	30	35	43
Mittlere Volumabnahme der Manschetten in ccm	10	12	14
Gesamtvolumen des Apparates	185	235	285
Fehler in pCt.	5,4	5,1	4,9

Aus diesen Zusammenstellungen ergibt sich der Fehler bei Nichtberücksichtigung der elastischen Wirkung der Manschette zu ungefähr 5 pCt. des Endresultates. Nun werden aber bei unserer Messung die beiden Volumina V und R nicht, wie es die Theorie verlangt und diese Fehlerberechnung voraussetzt, an der Stelle des Index, sondern dort geschieden, wo der Schlauch vor dem Druckausgleich abgeklemmt wird, wodurch der Inhalt der linken Ampulle des Volumeters zum Volumen R hinzugeschlagen wird. Diese Ampulle ist aber so eingerichtet, dass ihr Inhalt der Volumabnahme der Manschette gerade ungefähr entspricht und den Fehler kompensiert. Dadurch gewinnt das Verfahren eine Exaktheit, die selbst den strengsten Anforderungen gerecht wird.

Die Zahlen, welche sich aus den Pulsmessungen ergeben, sind individuell sehr verschieden. Immerhin konnte ich bei gesunden Männern in sitzender Stellung folgende ungefähre Durchschnittswerte erhalten:

	Pulsvolumen cm	Arbeit grcm	Minutenpulsvolumen cm
Handgelenk	0,25	32	18
Oberarm	0,8	100	65
Wade	1,5	200	120

Ein wesentlicher Vorzug der Volumbolometrie gegenüber der Druckbolometrie besteht darin, dass die erstere frei ist von dem Fehler des elastischen Energieverlustes wegen des Fehlens erheblicher Drucksteigerungen im System (Sahli). Deshalb ist bei dieser Methode die optimale Manschettenspannung viel leichter zu erreichen, ganz besonders bei Anwendung der Handgelenkmanschette. Damit stehen aber der Anwendung der Manschette zur Volumenmessung keine prinzipiellen Bedenken mehr entgegen, denn der einzig erhebliche Einwand, der gegen die Manschette geltend gemacht werden kann, ist der Hinweis auf die mit ihr verbundene venöse Stauung, die allerdings bei Oberarmmanschetten und bei längerer Dauer der Untersuchung recht störend und unangenehm für den Patienten werden kann. Dieser Nachteil der Riva-Rocci-Manschette ist ja hinreichend bekannt, ohne dass man deshalb auf die Messungen mit dieser Manschette bisher verzichtet hat. Dass die Stauung das Mess-

resultat beeinträchtigen kann, ist zwar theoretisch anzunehmen, experimentell jedoch nicht sichergestellt. Petter und O. Frank haben durch sphygmographische Messungen nachgewiesen, dass die venöse Stauung keinen Einfluss auf die Form der Pulskurve habe, die doch in den Händen so gewiegter Forscher als ein sehr genaues Abbild der Zirkulationsvorgänge betrachtet werden muss.

Sahli hat die Manschette gänzlich aufgegeben und in allen seinen Schriften die Anwendung und die Vorteile der Pelotte, insbesondere wegen der Vermeidung der venösen Stauung, befürwortet. Nun kann aber auch beim Pelottenverfahren diese Stauung nicht völlig vermieden werden, da ja das Aufschnallband und die Pelotte mit der Druckplatte den grössten Teil der Zirkumferenz des Handgelenkes umschnüren und somit eine teilweise Behinderung des venösen Rückflusses unvermeidlich machen. Dagegen bietet das Pelottenverfahren die Möglichkeit, eine einzelne Arterie zu messen, ein Umstand, der unter der Voraussetzung absoluter Genauigkeit des Messverfahrens den damit erhaltenen Zahlen einen exakten Vergleichswert erteilen würde. Das Ideal wäre, Volumen, Energie und Zirkulationsgrösse pro Zentimeter Arterie vom Querschnitt 1 qmm in der Zeiteinheit wiedergeben zu können. Wir hoffen, dass uns die von Sahli in Aussicht gestellte verbesserte Arteriometrie dieses Ideal verwirklichen wird.

Die hohe wissenschaftliche Bedeutung dieser Bestrebungen leuchtet ja ohne weiteres ein; bei aller Anerkennung der Gründlichkeit und Exaktheit, die Sahli auch diesem Gebiet der medizinischen Forschung hat angedeihen lassen, möchten wir uns aber dennoch die Bemerkung gestatten, dass zwar die Einführung der naturwissenschaftlichen Methoden in die Medizin eines der höchsten Postulate unserer Wissenschaft darstellt, dass aber jene Exaktheit, welche zuletzt auf eine mathematische Formulierung der Lebensphänomene hinausläuft, am Objekt unserer Forschung ihre Grenzen hat. Wir dürfen in der Tat nicht übersehen, dass die eine wie die andere Methode selbstverständlich gewisse Fehlerquellen in sich birgt, die wir ja wohl überhaupt nicht werden ganz umgehen können, weil der Einfluss organischen Gewebes und organischen Geschehens sich exakter Messung entziehen (man denke z. B. an die Uebertragung des Pulses durch die Weichteile) und eine Ausgestaltung des Verfahrens, die darauf abzielt, es für die Messung absoluter Zahlen verwertbar zu machen, dürfte immer mit diesen angedeuteten Unzulänglichkeiten zu kämpfen haben.

Für den praktischen Mediziner, dem diese Messungen hauptsächlich zugute kommen sollen, ergibt sich deshalb ein etwas verschiedener Standpunkt. Ihm kommt es weniger auf die absolute Genauigkeit der Zahlen als vielmehr auf die Vergleichswerte und die klinische Verwertbarkeit des Verfahrens an. Er wünscht ein Instrumentarium, das keine zu grossen Anforderungen an die Geschicklichkeit und Geduld stellt, um die

Subtilitäten seiner Technik zu überwinden. Dabei wird es von Vorteil sein, wenn die erhaltenen Zahlen nicht zu klein ausfallen, so dass wegen der Messfehler die Vergleichsmöglichkeit der Werte in Frage gestellt wird.

Bei der Pelottenmethode haben sich nun gewisse Schwierigkeiten gezeigt, auf die schon Hartmann in seinen Untersuchungen mit dem Spygmobolometer hingewiesen hat. Die Stelle der Radialis, deren Verlauf und Fühlbarkeit nicht immer günstig sind, muss genau aufgezeichnet werden. Das Auflegen der Platte und das Anziehen des Bandes muss mit besonderer Sorgfalt geschehen um ein Verrutschen der peinlichst applizierten Pelotte zu vermeiden.

Dazu kommt, dass die Uebertragung des Pulses durch pralle, voluminöse Weichteile beeinträchtigt wird. Ich konnte bei solchen Gelenken, deren Arterie von kräftigen Weichteilen bedeckt ist, nur kleine Ausschläge mit der Pelotte erhalten, während die Handgelenkmanschette ein relativ grösseres Pulsvolumen ergab. Ich erkläre mir diese Differenzen folgendermassen.

Die von der pneumatischen Aufnahmevorrichtung übertragene Volumverdrängung ist gegeben durch das Produkt der Hubfläche dieser Vorrichtung, bzw. der ihr anliegenden Haut, und der mittleren Hubhöhe dieser Fläche. Es ist aber leicht einzusehen, dass der Hub der Hautoberfläche umso kleiner ausfallen muss, je mehr diese von der pulsierenden Arterienwand durch elastische Weichteile getrennt wird. Dafür wird die pulsatorische Welle auf eine breitere Oberfläche sich fortpflanzen. So ist es erklärlich, dass die verhältnismässig schmale basale Hubfläche der Pelotte, besonders bei vollen Armen, das Pulsvolumen nicht in toto aufzunehmen vermag, weil die Mitbewegung der benachbarten Bezirke des elastischen Gewebes für die Uebertragung auf die Pelotte verloren geht. Die Manschette dagegen, welche den gesamten volaren Teil des Gelenkes umfasst, wird imstande sein, wenigstens den grösstmöglichen Teil dieser Bewegung aufzufangen und an das pneumatische System zu übertragen. Schulthess hat durch zahlreiche Untersuchungen an Rekruten den hemmenden Einfluss der Weichteilwirkung nachgewiesen. Seine Beobachtungen beziehen sich auf Messungen an Oberarmen, wo diese Wirkung natürlich weit mehr in Betracht fällt. Aber auch Hartmann hat bei seinen druckbolometrischen Messungen mit der Pelotte die gleiche Beobachtung gemacht. Er weist auf die Schwierigkeiten hin, die sich ergeben, wenn die Radialis unter der Sehne des Flexor carpi radialis gelagert ist, oder wenn sie sich „schon bei sehr geringer Stellungsänderung des Handgelenks verschiebt“ und unter die Sehne gleitet, was Veränderungen in der Grösse des Indexausschlages zur Folge habe.

Mir scheint deshalb die Manschette, deren Handhabung jedem Arzt vertraut ist, besonders in der von mir angegebenen Form als Handgelenkmanschette in Verbindung mit dem Steg für die Messungen ge-

eigneter zu sein. Durch den Wegfall, bzw. die wesentliche Verminderung der venösen Stauung fällt eigentlich der einzige stichhaltige Einwand gegen die Verwendung der Manschette dahin und es ist nicht einzusehen, warum wir uns ihres Vorteils besonders für die Messungen der täglichen Praxis begeben sollten. Ein misslicher Umstand der Oberarmmanschetten liegt allerdings darin, dass die käuflichen Konstruktionen verschieden breit sind. Die damit erhaltenen Zahlen verlieren hierdurch ihren Vergleichswert mit anderen Messungen. Die teilweise recht klobigen Manschetten sollten deshalb für die Zwecke der Pulsvolummessung unbedingt durch diejenige ersetzt werden, welche Sahli in seinem Lehrbuch angegeben hat (s. auch Zeitschr. f. kl. Med., Bd. 22). Sie besteht aus einem Gummisack von 20 cm Länge und 8 cm Breite. Die Hülle kann aus solidem, unnachgiebigem Material bestehen. Alle meine Messungen des Brachialis- und Tibialispulses wurden mit dieser Manschette ausgeführt.

Die Manschette — und sie allein — bietet nun aber noch den weiteren Vorteil ihrer Anwendungsmöglichkeit zu plethysmographischen Messungen, welche bis jetzt in den ausschliesslichen Bereich wissenschaftlicher Spezialforschung gehörten. Die Manschette in Verbindung mit dem Gasvolumeter gestattet die Messung kleinster Volumschwankungen in denkbar einfachster Weise. Sie scheint mir die Möglichkeit zu einem Einblick und eventueller Erschliessung von Faktoren zu bieten, die im Folgenden in Form einer vorläufigen Fragestellung erwähnt werden sollen.

Ermöglicht die Anwendung der Manschettenvolumbolometrie eine Funktionsprüfung des rechten Ventrikels?

Unsere ganze bisherige Betrachtung war durch die Berücksichtigung der arteriellen Dynamik bedingt, die von jeher im Vordergrund des Interesses stand. Es müsste aber als ein grosser Gewinn in der hämodynamischen Forschung betrachtet werden, wenn es gelänge, auch den venösen Rückfluss in messbare Beziehung zu den übrigen Kreislaufvorgängen zu setzen.

Seit langem ist die Abhängigkeit sphygmographischer und plethysmographischer Kurven von der Atmung bekannt. Allein die Ursachen dieser Abhängigkeit schienen bis jetzt so mannigfaltig und wechselnd, die registrierten Kurven so vieldeutig und widersprechend, dass die meisten Forscher, die sich mit dem Studium der respiratorischen Beeinflussung von Puls- und Volumkurven befasst haben, auf eine Erklärung der verwickelten Verhältnisse verzichtet haben.

Hallion und Comte haben im Arch. de physiol. Kurven reproduziert, die die Volumschwankungen jedes der vier Glieder eines Menschen während der Atmung zeigen. Bei der Inspiration wird eine Volumvermehrung der Extremitäten registriert, bei der Exspiration dagegen eine Volumverminderung.

W. Gent (Philos. Stud. v. Wundt) ist es aufgefallen, dass die Volumkurven eine Abhängigkeit von der Atmung in der Weise ankünden, dass oft dem Maximum der Inspiration der Wellenberg der Volumkurve entspricht, oft wieder Verschiebungen der Wellenberge gegeneinander oder eine Umkehr des Verhältnisses vorkommen, die keine Gesetzmässigkeit erkennen lässt.

E. Weber hat gleichfalls respiratorische Schwankungen der Volumkurven konstatieren können, die unabhängig von den Traube-Heringschen Wellen und vom psychischen Einflusse entstehen und der Tatsache zu widersprechen schienen, dass die Erweiterung des Thorax beim Inspirium den Venenrückfluss zum Herzen begünstigt. Weber schliesst sich der Auffassung Marey's an und erklärt diese Schwankungen durch die Wirkung der Bauchpresse beim Niedersinken des Zwerchfells und Verdrängung des Blutes in die Extremitäten. H. Bickel hat in Fig. 7 seines Buches „Ueber die wechselseitigen Beziehungen zwischen psychischem Geschehen und Blutkreislauf“ Kurven wiedergegeben, die ausdrücklich als „frei von psychischen Einflüssen“ bezeichnet werden und den Parallelismus zwischen Inspirium und Volumzunahme des Armes sehr deutlich ausdrücken.

Unter der oben geschilderten Anwendung der Manschette als Plethysmographen ist es uns nun möglich, auf sehr einfache und bequeme Weise diese Schwankungen zum Gegenstand unserer Untersuchungen zu machen, weshalb ich nicht verfehlen möchte, darauf hinzuweisen. Dabei haben wir den Vorzug, nicht wie beim zumeist für diese Versuche benutzten Plethysmographen von Mosso oder Lehmann den Patienten in dauernder Ruhehaltung in sitzender Stellung untersuchen zu müssen, sondern es steht uns frei, zufolge der losen, beliebig langen Schlauchverbindung zwischen Manschette und Apparat, die Extremitäten bei verschiedener Körperhaltung zu messen und so die hydrostatischen Einflüsse einer Mitberücksichtigung zu unterziehen.

Wenn man, um jede Mitbewegung bei der Atmung (Mackenzie) sicher ausschliessen zu können, eine Oberarmmanschette an der Wade einer Versuchsperson anlegt und, während diese in ruhiger Lage mit gestreckten Beinen und aufgerichtetem Oberkörper, z. B. auf einem Sofa liegt, den Druck in der locker applizierten Manschette so reguliert, dass noch keine, oder nur schwache Pulsationen auf den Index übertragen werden (20—25 mm genügen), so wird in vielen Fällen der Index in regelmässige Schwankung geraten, die synchron mit der Atmung verläuft und mit der Tiefe der Atemzüge zunimmt. Ist dieses Phänomen positiv, so wird jeweilen bei der Inspiration der Index im Sinne einer Verdrängung der Manschettenluft, d. h. einer Volumvermehrung der Extremität, wandern und während der Exspiration wieder zurückkehren (der inspiratorische Ausschlag setzt immer etwas verspätet ein).

Die Annahme, dass diese Schwankungen auf die abdominelle Druck-

steigerung bei der Inspiration zurückzuführen seien (Marey, Weber, Hasse, Wenckebach) lässt sich dadurch widerlegen, dass bei horizontaler Lagerung des Oberkörpers die Indexbewegungen aufhören, und dass auch eine zugleich mit der Atmung betätigte aktive und passive Bauchpresse keine oder nur geringe Verschiebungen des Index zur Folge hat. Dazu kommt, dass dieses Phänomen bei vielen Patienten trotz tiefer Atmung nicht in Erscheinung tritt. Dagegen hat die Beobachtung bei denjenigen Personen, die diese Schwankungen des Index mit der Atmung deutlich aufwiesen — es handelt sich zuallermeist um Leute mittleren und besonders höheren Alters — gezeigt, dass die Volumänderungen der Extremitäten mit den hydrostatischen Druckverhältnissen im Venensystem zusammenhängen. Die den venösen Rückfluss begünstigende Wirkung der Inspiration hat einen deutlichen Einfluss offenbar nur auf die oberen Körpervenen, an denen diese Wirkung, wie z. B. an den Halsvenen, schon lange konstatiert ist. Oberhalb des Herzens addieren sich Saugkraft und Schwerkraft, unterhalb desselben wirkt die Schwerkraft dem Venenstrom entgegen und überwiegt schon nahe am rechten Vorhof den stromfördernden „negativen“ Druck des erweiterten Thorax.

Die hier beschriebenen Oszillationen des Bolometerindex treten nun nur dann deutlich in Erscheinung, wenn die Manschette unterhalb der Herzhöhe an Arm oder Wade appliziert wird und verschwinden beim Niveauausgleich durch horizontale Lagerung oder Erheben der Extremität. Sie müssen also mit Faktoren in Zusammenhang stehen, die das hydrostatische Gleichgewicht im Venensystem während der Atmung beeinflussen, und den respiratorischen Druckänderungen im Thorax entgegenwirken.

Nun hat Sauerbruch auf Grund seiner chirurgischen Erfahrungen beim Pneumothorax schon lange die Auffassung vertreten, dass durch die Blähung der Lunge der Zirkulation in derselben eine Behinderung erwachse, und Cloetta hat in einer Reihe von Arbeiten an Versuchstieren durch Messungen des Blutdruckes in der Karotis und Pulmonalis nachgewiesen, dass, entgegen der herrschenden Anschauung, die Zirkulation der Lunge bei der Einatmung durch eine Vermehrung des Gefässwiderstandes ihrer Kapillaren beeinflusst werde. Er hat gezeigt, dass der Grund dieser Widerstandsvermehrung in der Blähung der Alveolen und der damit verbundenen Verengerung und Längsdehnung der Gefässlumina auf der Höhe der Inspiration gelegen ist, dass also dem rechten Ventrikel während der Inspirationsphase eine Mehrleistung auferlegt wird, die im Verhältnis zu jenem Widerstandszuwachs der Lungengefässe steht.

Wenn man sich diese Auffassung, die in den anatomischen Präparaten eine Stütze findet, zu eigen macht, so ist eine Erklärung für jene respiratorischen Volumschwankungen möglich. Wir haben diese Schwankungen hauptsächlich an älteren Leuten und an Patienten beobachtet, mit Ausnahme solcher, die eine Hypertonie oder ausgesprochene Dekompensation aufwiesen. Es liegt nun nahe, anzunehmen, dass in diesen

Fällen dem rechten Ventrikel nicht diejenige Reservekraft zur Verfügung steht, die nötig wäre, um die bei der Inspiration an ihn gestellte Mehrforderung restlos zu erfüllen und dass demnach während des Inspiriums eine leichte Rückstauung des venösen Stromes die Folge ist, die sich in die Kava fortpflanzen kann. Ist aber einmal das Gleichgewicht im Rückfluss der unteren Hohlvene in nur geringer Weise gestört, so muss eine Volumzunahme der Extremität die Folge sein, die in der Verdrängung eines entsprechenden Manschettenvolumens ihren Ausdruck findet.

Jedem aufmerksamen Beobachter ist die wechselnde, sichtbare Ausdehnung der oberflächlichen Venen bei Stauungszuständen und bei Ermüdung, besonders schwächlicher Personen, bekannt. Gärtner gründete auf die leichte Beeinflussbarkeit dieser Ausdehnung durch hydrostatischen Druckausgleich ein Verfahren zur Messung des Druckes im rechten Vorhof (siehe die Kritik dieses Verfahrens in Sahli's Lehrbuch). Vielleicht gelingt es uns, durch Ausbau von Beobachtungen, die hier nur kurz skizziert werden konnten, einen Einblick in den Venenkreislauf und die Funktion des rechten Ventrikels zu gewinnen, der uns bis dahin verschlossen war. Es scheint mir unzweifelhaft, dass die wechselnde Stase der sichtbaren Venen ausser ihrem Tonus der schwankenden Funktion des Herzens zuzuschreiben ist.

Trotzdem Erklärungen solcher Beobachtungen wegen der Vieldeutigkeit der sie bedingenden Faktoren mit allen Vorbehalten zu umgeben sind, und Schlüsse aus ihnen auf eine lange Reihe von Versuchen sich stützen müssen, die mir vorläufig nicht zur Verfügung stehen, glaube ich, dass ein Fortschritt in der angedeuteten Richtung zu erzielen ist. Ich behalte mir vor, durch weitere Untersuchungen eine Klarstellung dieser Frage zu versuchen.

Schluss.

Die Volumbolometrie ist ein noch junger Zweig der klinischen Untersuchungstechnik. Welche wertvollen klinischen Aufschlüsse die dynamische Pulsmessung, insbesondere die Volumbolometrie, uns zu geben vermag, geht aus den Arbeiten Sahli's und seiner Schüler hervor und Reinhart hat in einer Reihe kritischer Untersuchungen über die Eignung der Methode zur Bemessung der Systolengrösse gezeigt, dass das abgelesene Pulsvolumen ein Mass für diese abgibt, woraus ihre klinische Bedeutung erhellt. Von meinen Untersuchungsergebnissen möchte ich nur diejenigen erwähnen, die die Beeinflussung kalter und warmer Bäder auf das Pulsvolumen zeigen, weil sie eine Berichtigung der Resultate Brösamlen's darstellen, welche die Kritik Sahli's herausgefordert hatten. Meine Versuche ergaben eine Verringerung des Pulsvolumens und der Pulsarbeit im kalten Bade und eine Zunahme beider Werte im warmen Bade. (Ueber diese und andere Beobachtungen, die gleich denjenigen Reinhart's die Abhängigkeit des Pulsvolumens vom Herzschlagvolumen beweisen, soll später berichtet werden.)

Ein abschliessendes Urteil über diese neue Methode wird erst auf der Grundlage ausgedehnter vergleichender Beobachungen gefällt werden können. Schon jetzt darf aber gesagt werden, dass die Volumbolometrie einen wesentlichen Fortschritt der Pulsmessung darstellt, denn sie erteilt nicht nur Auskunft über den Druckablauf im Arteriensystem, sondern auch über den wichtigen Faktor der Zirkulationsgrösse. Ein Vorzug der Methode besteht auch darin, dass jeder einzelne Pulsschlag sichtbar und messbar gemacht wird (mit einem Projektionsapparat kann man die Oszillationen sehr leicht einem grossen Auditorium vorführen). Da die Volumbolometrie „ganz minimale Aenderungen der Systolengrösse aufdeckt, die bisher von keiner Methode erkannt wurden" (Reinhart), so dürfen wir von ihr erwarten, dass sie uns neue Erkenntnisse in physiologischer, diagnostischer und prognostischer Hinsicht erschliessen werde.

Literaturverzeichnis.

Baumann, Zur Kritik der klinischen palpatorischen Maximaldruckbestimmung. Korr.-Bl. f. Schw. Aerzte. 1917. Nr. 46. — Brösamlen, Ueber die Bedeutung der Pulsuntersuchung für die Bemessung des Herzschlagvolumens. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917. Bd. 110. — Büchi, Die Sphygmobolometrie nach Prof. Sahli, Bern. — Bickel, Die wechselseitigen Beziehungen zwischen psychischem Geschehen und Blutkreislauf. — Christen, Die dynamische Pulsuntersuchung. 1914. — Cloetta, In welcher Respirationsphase sind die Lungen am besten durchblutet? Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 70. — Untersuchungen über die Elastizität der Lunge und deren Bedeutung für die Zirkulation. Arch. f. d. ges. Phys. 1913. Bd. 152. — Da Cunha, Beiträge zur Beurteilung der Resultate der Sahli'schen Volumbolometrie nach Untersuchung an Gesunden. Korr.-Bl. f. Schw. Aerzte. 1917. Nr. 46. — Dubois, Sphygmobolometrische Untersuchungen bei Gesunden und Kranken. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916. Bd. 120. — O. Frank, Hämodynamik. Leipzig 1911. — W. Gent, Volumkurven bei Gefühlen und Affekten. Wundt's Phil. Studien. 1903. S. 18. — Hallion und Comte, Recherches sur la circulation capillaire chez l'homme. Arch. de phys. norm. et path. 1894. — Hartmann, Untersuchungen mit dem neuen Sphygmobolometer nach Sahli. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915. Bd. 117. — Lipowezky, Sphymobolometrische Untersuchungen an Gesunden und Kranken mittels des Sahlischen sphygmobolometrischen Verfahrens. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 98. — Müller, O. und Brösamlen, Ueber die Eignung der Sphygmobolometrie resp. Sphygmovolumetrie zur Bemessung der Systolengrösse resp. des Minutenvolumens. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 124. — Reinhart, A., Ueber die Eignung der Sphygmovolumetrie zur Bemessung der Systolengrösse. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 127. — Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 10. Aufl. 1913. Ueber die Volummessung des menschlichen Radialpulses, die Volumbolometrie, zugleich eine Art der Arbeitsmessung des Pulses. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914. Ueber die richtige Beurteilung der Volumbolometrie und die Art ihrer klinischen Verwendung. Ebenda. 1917. Bd. 112. — Schulthess, Das Sphygmometer, ein neuer Apparat zur Prüfung der Herzfunktion. Korr.-Bl. f. Schw. Aerzte. 1911 u. 1916. Eine neue Sphygmographie zur Blutdruckmessung und Herzprüfung, kontrolliert durch Modellversuche. Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1915. — E. Weber, Der Einfluss psychischer Vorgänge auf den Körper. Berlin. 1910. — Wenckebach, Ueber die pathologischen Beziehungen zwischen Atmung und Kreislauf beim Menschen. Volkmann's Sammlg. klin. Vortr. Nr. 465 u. 466. — Marey, La circulation du sang. Paris 1881.

X.

Aus einem Genesungsheim.

Ueber Lungenschüsse.

Von

Dr. **Gustav Bradt** (Berlin).

(Mit 9 Abbildungen im Text.)

Eine Uebersicht über die Gesundheitsverhältnisse von Kriegern, welche nach einem überstandenen Lungenschuss einem Genesungsheim zugeteilt werden, leidet insofern an einer gewissen Einseitigkeit, als die Genesungsheime keine tuberkulösen und keine hoffnungslosen Fälle aufnehmen sollen. Dafür ist das Studium dieser Kranken wohl geeignet, in retrospektiver Betrachtungsweise nach den Ursachen zu suchen, welche den Ausgang des Lungenschusses in Genesung begünstigen. Andererseits ermöglicht die Beobachtung die Gründe zu studieren, welche die Erreichung dieser erwähnten Ziele verhindern. — Betrachten wir zunächst das Alter der von uns behandelten Kranken. In diesem gewaltigen Kriege, in welchem alle Mann an Deck gingen, waren zwar die jüngeren und mittleren Jahrgänge am meisten exponiert, aber doch auch ältere und die ganz jugendlichen Mannschaften in sehr erheblicher Zahl dem feindlichen Feuer ausgesetzt. Eine Zusammenstellung ergibt dabei folgendes Bild, wenn wir, immer drei Jahresklassen zusammenfassend, die dazu gehörigen Zahlen der beobachteten Fälle miteinander vergleichen:

Alterstabelle der eigentlichen Lungenschüsse.

Gruppe Jahrgang	I 17–19	II 20–22	III 23–25	IV 26–28	V 29–31	VI 32–34	VII 35–37	VIII 38–40	IX 41–43	X 44–46
Durchschn. aller im Genesungsheim beob. Fälle	32	176	145	141	145	117	53	42	39	25
Eigentl. Lungenschüsse.	1	23	9	12	6	5	7	3	0	2
Brustwandschüsse.	2	12	9	6	6	2	3	2	0	0
Entsprechende Prozentzahlen	3,5 1,47 4,78	19,23 33,82 28,57	15,85 13,24 21,43	15,41 17,65 14,26	15,85 8,83 14,26	12,79 7,35 4,78	5,79 10,29 7,14	4,59 4,41 4,78	4,26 — —	2,73 2,94 —

Unter den 110 Fällen von Lungenschüssen und Brustwandschüssen fällt besonders das eigenartige Verhältnis der Zahlen der beiden ersten Rubriken auf. Auf 12 Brustwandschüsse der Gruppe II kommen 2 der

Gruppe I, auf 23 Lungenschüsse der Gruppe II kommt nur 1 Fall der Gruppe I. Von insgesamt 42 Brustwandschüssen betreffen 2 die Gruppe I, d. h. fast 5 pCt., während von 68 Lungenschüssen nur einer in die Gruppe I fällt, d. h. etwa 1,5 pCt. In der darunterstehenden Tabelle haben wir alle beobachteten Fälle (einschliesslich der Brustwandschüsse) in gleicher Weise geordnet und die prozentualen Zahlen notiert. Wir sehen, dass unter Gruppe I die durchschnittliche Prozentzahl aller beobachteten Fälle 3,5, die der beobachteten Brustwandschüsse 4,78, d. h. günstiger als der Durchschnitt aller Fälle ist, dagegen finden wir bei den eigentlichen Lungenschüssen nur 1,47. Man beachte weiter: Unter 32 jugendlichen Patienten der Gruppe I war nur ein genesender Lungenschuss, dagegen unter 176 Patienten der Gruppe II waren 23 genesende Lungenschussverletzte. Dies besagt nicht etwa, dass die Jugendlichen eine günstigere Aussicht haben, denn die Durchsicht der Literatur spricht dagegen und auch klinische Ueberlegungen. Es geht vielmehr daraus hervor, dass der Lungenschuss relativ wenig jugendliche Verletzte bis in ein Genesungsheim gelangen lässt — er ist ihnen ganz besonders gefährlich. Die Betrachtung obiger Zahlen erweckt nun in Uebereinstimmung mit dem Resultat der klinischen Beobachtung die Ueberzeugung, dass gerade diejenigen Jahresklassen einen Lungenschuss am besten überwinden, welche durch die Abhärtung bei der eben erfolgten militärischen Erziehung dem Kriegshandwerk und seine Berufsgefahren die grösste Wiederstandsfähigkeit entgegenzubringen vermögen. Die 17, 18 und 19jährigen, welche bei der grossen Begeisterung unserer Jugend in hellen Scharen in den Krieg zogen, und nur eine kurze Zeit der Ausbildung und Abhärtung hinter sich hatten, weisen eine nur unverhältnismässig kleine Anzahl von genesenden Lungenschussverletzten auf.

Art des Geschosses.

Hinsichtlich der Art des Geschosses überwiegen unter unseren Genesenden die durch Infanteriegeschoss Verwundeten diejenigen, welche durch Artilleriegeschoss getroffen worden sind. Die grössere Gutartigkeit des Gewehrgeschosses wird also dadurch charakterisiert, dass es mehr als doppelt so viel lungenverletzte Männer zur Genesung gelangen lässt, als das Artilleriegeschoss. Freilich ist dieser Schluss nicht ganz zwingend, da man vorher bestimmen müsste, ob gleichviel Soldaten von beiden Geschossarten getroffen worden sind, was kaum anzunehmen ist. Immerhin ist nicht zu vergessen, dass in diesem Kriege gerade die Artillerie ein grosses Wort geführt hat, so dass die durch grobe Geschosse gesetzten Verwundungen nicht weit hinter denen durch Gewehrgeschoss erzeugten an Zahl zurückbleiben dürften. Wir zählen unter 105 Brustschüssen Verletzungen durch

Artilleriegeschoss	Gewehrgeschoss
21 Lungenschüsse, 19 Brustwandschüsse.	45 Lungenschüsse, 20 Brustwandschüsse.

Sowohl bei den durch Artillerie- als auch den durch Gewehrgeschoss gesetzten Brustwandschüssen izt die Hälfte der Fälle kompliziert durch Rippenbrüche mit oder ohne Bluthusten bzw. Bluterguss in den Pleuraraum.

Art des Schusses.

Um über die Art des Schusses bei der grossen Verschiedenartigkeit seines Aufschlages, seiner Richtung, seines Laufes usw. eine einfachere Uebersicht zu gewinnen. haben wir die Schüsse nach folgenden Gesichtspunkten zusammengefasst: Wir haben unter den Lungenschüssen Sagittalschüsse und Querschüsse unterschieden, ferner Brustwandschüsse ohne und mit Komplikationen. Weiter haben wir den Durchschuss vom Steckschuss getrennt, dabei verstehen wir unter Lungensteckschuss nur denjenigen Lungenschuss, bei welchem das Geschoss in der Lunge selbst stecken geblieben ist. Ein Lungendurchschuss dagegen ist derjenige, bei welchem das Geschoss durch die Lunge hindurchgegangen ist, ohne Rücksicht darauf, ob es den Körper des Verwundeten verlassen hat oder an irgend einer extrapulmonalen Stelle stecken geblieben ist. Im letzteren Falle ist es kein Lungensteckschuss mehr.

Den Brustwandschuss vom Lungenschuss zu trennen, war sehr häufig nicht leicht. Es musste dieses Bemühen in einigen Fällen als vergeblich aufgegeben werden. Diese zweifelhaften Fälle haben wir dann zu den eigentlichen Lungenschüssen gerechnet. In der grossen Mehrzahl der Fälle aber war es möglich, sich eine gute Vorstellung vom Lauf der Kugel zu bilden, indem man Ein- und Ausschuss durch eine ideale Linie verband. Diese musste dann dem Wege der Kugel entsprechen und zeichnete sich zuweilen durch Druckempfindlichkeit, bald durch derbere Resistenz bei der Betastung aus. Ausserdem wurden die in den Krankenblättern der ersten Zeit nach der Verwundung gemachten Beobachtungen für die Beurteilung der Fälle herangezogen hinsichtlich etwaigen Luftaustrittes aus der Wunde; ferner das Resultat etwaiger Sonden- und Digitaluntersuchung und die Angaben der ersten Beobachter über die klinischen Symptome in der ersten Zeit nach der Verletzung.

Unter diesen Voraussetzungen ergibt die folgende Zusammenstellung eine schnelle Uebersicht über 113 beobachtete Fälle:

Lungenschüsse														
Sagittalschüsse				Querschüsse	Brustwandschüsse					Durchschuss			Steckschuss	
hohe		tiefe			r.	l.	qu.	m. Kompli-kationen	o. Kompli-kationen	r.	l.	qu.	r.	l.
r.	l.	r.	l.											
9.	8.	22.	31.	2.	12.	23.	6.	22.	19.	36.	64.	6.	4.	3.
113										113				

Um über die Bedeutung der einzelnen Formen und die Prognose zu einer Einsicht zu gelangen, mögen folgende Ueberlegungen hier Platz greifen.

Für die Betrachtung der Lebensgefahr, welche der Lungenschuss bietet, ist die nahezu unlösbare Frage entscheidend; wieviel Lungenschüsse bleiben auf dem Felde tot liegen? Diese Toten zählen, wie wir vermuten, sehr schwer mit, und sind geeignet, die Benignität des Lungenschusses starken Zweifeln auszusetzen. Es wird aber die Benignität auch schon an dem Teil der Brustschüsse, der noch in die Lazarette kommt, sich als eine nicht so günstige erweisen, wie vielfach angenommen wird, wenn man nur erst die eigentlichen Lungenschüsse aussondert. Von den 113 Brustschüssen, welche wir in der Rekonvaleszenz sahen, konnten wir nur 72 als eigentliche Lungenschüsse auffassen, selbst wenn wir uns entschlossen, einige zweifelhafte Fälle als eigentliche Lungenschüsse zu bezeichnen. Der Rest waren Brustwandschüsse mit oder ohne Komplikationen (Bluthusten, Hämatom der Pleura, Rippenbrüche). Die Prognose der Rippenbrüche ist uns aber nicht als so ungünstig bekannt, und wenn die Kugel auch nicht mal einen Rippenbruch erzeugte, so darf ein solcher Brustschuss mit einem Lungenschuss nicht identifiziert werden. Eine restitutio ad integrum wäre in beiden Arten von Brustwandschüssen nichts besonders Merkwürdiges. Ganz anders aber gestaltet sich das Bild, wenn wir die eigentlichen Lungenschüsse ansehen. Hierüber gibt dann die Betrachtung des klinischen Befundes, der Tiefe der ruhigen Atmung am Respirationsapparat (A. Löwy), die Vitalkapazität Aufschluss sowie die weitere Verwendbarkeit des Mannes. Wenn aber von 113 Brustschüssen 41 als eigentliche Lungenschüsse garnicht anzusehen sind, so wird es offenbar, dass alsbald von der bisherigen guten Prognose etwa $33^1/_3$ pCt. fallen zu lassen ist. Es ist ferner dieser Abzug bei weitem grösser für den Arzt, der draussen hinter der Front die Fälle beobachtet, weil ja viel weniger solcher leichter sogenannter Lungenschüsse (d. h. Brustwandschüsse mit oder ohne Rippenbruch und ohne Hämoptoe) nach der Heimat gelangen. Sie werden nach schneller Heilung der Schussverletzung sofort wieder eingestellt. Für den Arzt in der Front verbessert die Anzahl dieser schnell geheilten Wandschüsse die Statistik der Brustschüsse ungemein.

Eine Knochenverletzung war unter 87 Brustschüssen[1]) 38 mal festgestellt worden. Es waren von 52 eigentlichen Lungenschüssen 2 kompliziert durch Schlüsselbeinbruch, 15 durch Rippenbruch, 6 durch Schulterblattbruch. Von 35 Brustwandschüssen waren kompliziert 10 durch Rippenbrüche, 4 durch Brustwirbel-, 1 durch Lendenwirbelbruch.

Der erste Verband wurde bei den hier beobachteten Fällen in der weit überwiegenden Mehrzahl sofort auf dem Schlachtfelde angelegt. Das Verbandpäckchen konnte auch hierbei seine segenbringende Wirkung ausüben. Von 87 Brustschüssen hatten 70 ihren ersten Verband

1) Es sind nur diejenigen Fälle herangezogen, bei welchen aus dem objektiven Befund (auch dem röntgenologischen) oder den Krankengeschichten sich ein Urteil bilden liess, ob Knochenverletzungen vorlagen oder nicht.

sofort bekommen, spätestens nach zwei Stunden, 8 bekamen ihn auf dem Verbandplatz, 8 im Feldlazarett, 1 im Kriegslazarett. Von 54 Lungenschüssen wurden 44 sofort verbunden, 5 auf dem Verbandplatz, 5 im Feldlazarett. Von 25 Brustwandschüssen wurden 23 sofort verbunden, 1 auf dem Verbandplatz, 1 im Kriegslazarett. Die erste Versorgung des eigentlichen Lungenschusses war etwas verzögert gegenüber derjenigen des Brustwandschusses. Der Mann, dessen Lunge verletzt war, also der schwerer Verletzte, konnte nicht so gut für sich sorgen als derjenige, der nur die leichtere Verletzung des Brustwandschusses erlitten hat.

Nach der Konstitution zählten wir unter den

Schwächlichen	10	Lungenschüsse	6	Brustwandschüsse
Mittelstarken .	19	"	11	"
Kräftigen . .	41	"	21	"

Temperatur.

Anfangstemperaturen waren sehr häufig in den Krankenblättern aus der ersten Zeit nach der Verwundung aufgezeichnet. Wir stellten fest:

unter	37,5 . .	bei	15	Lungenschüssen	und	15	Brustwandschüssen
zwischen	37,5—38,5	"	25	"	"	14	"
"	38,6—39,5	"	13	"	"	6	"

Es betrafen also die Anfangstemperaturen in sehr erhöhter Zahl die eigentlichen Lungenverletzten. Bei einem Teil der Brustwandschüsse dürfte auch eine indirekte Verletzung des Lungengewebes durch Knochensplitter vorgelegen haben.

Als Beschwerden gaben die meisten Patienten glaubwürdig an: Stiche in der verletzten Seite, zuweilen über der ganzen Brust, Schmerzen in und zwischen den Schulterblättern, Atembeschwerden, besonders beim Laufen. Kranke, bei welchen das Geschoss noch in der Lunge nachweisbar war, gaben an, Fremdkörpergefühl zu haben. Nicht immer aber konnte das als Ausdruck einer wirklichen Empfindung angesehen werden, sondern vielmehr als eine Vorstellung des Patienten, der annahm, dass das Geschoss den Körper nicht verlassen hatte. So gab ein Mann an, die Kugel noch deutlich in der Brust, oberhalb des Rippenbogens zu fühlen, während sie im Röntgenbilde in der Lendenmuskulatur zu sehen war. Andere hinwiederum machten Angaben, welche mit dem objektiven Befund übereinstimmten. Wieder andere erklärten, dass die Beschwerden in der Brust, nach Entfernung des Geschosses, geschwunden wären. Zuweilen wurden Angaben gemacht, welche nur aus der Annahme eines exzentrischen Schmerzgefühls zu erklären waren, indem das Gefühl des Taubseins eines Brust- bzw. Bauchabschnittes mit zeitweiser Schmerzempfindung daselbst als peripherer Ausdruck einer Verletzung eines Interkostalnerven mehr oder weniger weit von der Wurzel

entfernt, anzusehen war. Sehr häufig wurde die Abhängigkeit der Beschwerden von der Witterung betont. Auffallend selten gaben die Patienten die Tatsache einer bei ihnen bestehenden Klinophobie, d. h. die Scheu und Unfähigkeit, sich nach der einen oder anderen Seite zu beugen, oder auf ihr zu liegen, spontan an. Sie hatten sich daran gewöhnt, namentlich zum Schlafen eine ihnen angenehme Lagerung zu wählen, und gänzlich vergessen, wieso sie zu dieser Gewohnheit gekommen waren. Erst im Verlaufe der ad hoc gemachten Versuche gaben sie an, dass sie es vermieden, sich etwa auf die kranke Seite zu legen, oder etwa nach der kranken Seite zu beugen, weil sie dabei heftige Schmerzen empfänden. In der Tat konnte man beobachten, dass Lungenschussverletzte und auch Brustwandschussverletzte nicht imstande waren, länger als 2 Minuten auf der kranken Seite zu liegen und auch dies nur bei einer gewissen Hochlagerung des Körpers. Aber auch das Liegen auf der gesunden Seite war häufig mit Schmerzen auf der kranken Seite verknüpft.

Der objektive Befund war beherrscht von der Grösse der Pleuraverwachsungen: Dämpfung des Perkussionsschalles in mehr oder minder grosser Ausdehnung, Abschwächung bis Aufhebung des Bläschenatmens und des Stimmfremitus, je nach der Dichte der zwischen den Pleurablättern gebildeten Schwarte. Dementsprechend blieb auch die kranke Brustseite bei der Atmung zurück, sie war zuweilen stark eingesunken. Eine weitere Beobachtung betraf das meist sehr deutliche Herabsinken der entsprechenden Schulter, sowie das Abstehen des Schulterblattes der kranken Seite. Die Zwischenrippenräume der befallenen Seite waren meist enger als die der gesunden. Diese Erscheinungen waren durchaus nicht bedingt durch Frakturen am Gerüste des Brustkorbes. Wenn solche durch das Geschoss in erheblichem Grade gesetzt waren oder wenn durch operative Eingriffe Teile von Rippen reseziert waren, gaben tief eingezogene oder mit der Unterlage verwachsene Narben davon Kunde. Die Bedeutung der Schwartenbildung, auch schon geringer Verwachsungen, trat erst so recht in die Erscheinung, wenn man die Bewegungen des Brustkorbes und des Zwerchfelles vor dem Röntgenschirm verfolgte. Da konnte man sehr deutlich sehen, wie auf der kranken Seite das Zwerchfell entsprechend dem Grade der Verletzung zuweilen sehr stark in seiner Exkursion behindert war. Die schöne Wölbung bei tiefster Exspiration war verschwunden, der Sinus diaphragmatico-intercostalis der kranken Seite wurde bei tiefer Inspiration nicht frei. Zuweilen schien es, als ob nur die gesunde Zwerchfellhälfte die gesamte Lungenlüftung zu besorgen hätte. Das Bild im Röntgenschirm gab denn auch häufig noch Aufschluss über kleinere Verwachsungen, welche durch Perkussion und Auskultation nicht mehr nachzuweisen waren. So löste dieses Bild sehr oft sofort die Frage, ob der Patient Beschwerden simulierte oder aggravierte, wenn das Ergebnis der klinischen Untersuchungs-

methoden mit den Angaben des Kranken sich nicht deckte. Es sollte daher diese Untersuchungsform, deren grosser Wert für die Beurteilung der Lungenfunktion auch von anderer Seite betont ist (Zabel, Hofbauer u. a.) niemals ausgelassen werden. Dies umso weniger, als schon in mässig ausgestatteten Röntgenlaboratorien eine leidliche Beobachtung der Zwerchfelltätigkeit möglich ist. Ein ausserordentlich grosser Vorteil dieser Beobachtungsmethode aber besteht darin, dass man gleichzeitig beide Zwerchfellhälften betrachten kann, ohne dass der Patient merkt, welche Seite man gerade ins Auge fasst, während der etwa simulierende Verletzte bei den üblichen klinischen Methoden die Tätigkeit des Arztes kontrolliert und sein Verhalten entsprechend einrichtet. Wenn die rechte Zwerchfellhälfte im Schirm eine grosse Exkursion zeigt und die linke zugleich eine kleinere, dann ist eine Simulation ausgeschlossen. Ja, man wird im gleichen Augenblick auch zumeist schon die Ursache für das Zurückbleiben der kranken Seite sehen. Der Patient kann nicht, wie bei der üblichen Perkussion oder Auskultation flach atmen, während gerade der Untersucher sich mit seiner kranken Seite beschäftigt, um später seinen Lufthunger zu stillen, wenn der Arzt sich der Untersuchung der gesunden Seite zuwendet. Vor dem Röntgenschirm kann man dieses Stadium des Lufthungers auch mit mehr Ruhe und ohne dass der Patient es merkt, abwarten. Andererseits gelingt es auch leichter, den simulierenden Patienten aus seiner selbtgewählten Rolle fallen zu lassen, indem man durch Druck auf den Leib, durch Aufforderung zum Husten oder zum Niesen die Atmung weniger abhängig von seinem Willen gestaltet. — Im Notfalle kann man sich einer kalten Kompresse für seinen Nacken bedienen, um seine Atemführung künstlich zu vertiefen. Denn es kommt ja gerade darauf an, zu sehen, wie bei tiefer In- und Exspiration sich die beiden Zwerchfellhälften im Bilde ausnehmen. Der wesentliche Vorteil für den Arzt aber besteht darin, dass er beide Seiten zugleich sehen und ihre Arbeit miteinander bzw. mit dem normalen Bilde vergleichen kann. Wir sehen da naturgemäss sehr verschiedenartige Bilder: Adhäsionen an den Seiten des Thorax zwischen den beiden Pleurablättern, ferner zwischen Perikard und Pleura. Letztere ist sehr bedeutungsvoll für die Erklärung derjenigen Fälle, bei welchen schwere Ohnmachtsanfälle bei lungenverletzten Soldaten auftraten, ohne dass bei der üblichen Untersuchung irgend etwas zu finden war. Hier mögen einige Skizzen das Röntgenbild des sich auf- und abwärts bewegenden bzw. in seiner Bewegung gehemmten Zwerchfells wiedergeben.

Wir haben hier in Abb. 1 das normal bewegliche Zwerchfell eines Soldaten, der einen Brustwandschuss mit Zerschmetterung einer Schulterblattspitze erlitten hatte. Auf beiden Seiten zeigt das Zwerchfell in allen drei Phasen (tiefste Inspiration, gewöhnliche Atmung, höchste Exspiration) die gleichmässig gewölbte Linie des Zwerchfells. Ueberall entfaltet sich der Sinus costo-diaphragmaticus völlig; ganz ähnlich ist die Abb. 2,

welches die Projektion der Zwerchfellbewegung bei einem zweiten ausgeheilten Brustwandschuss darstellt. In beiden Fällen war auch klinisch kein abnormer Befund vorhanden, welcher auf eine pathologische Veränderung an den Pleuren hingewiesen hätte. In Abb. 3 handelt es sich um einen Lungendurchschuss linkerseits. Es ist nur die tiefste Inspira-

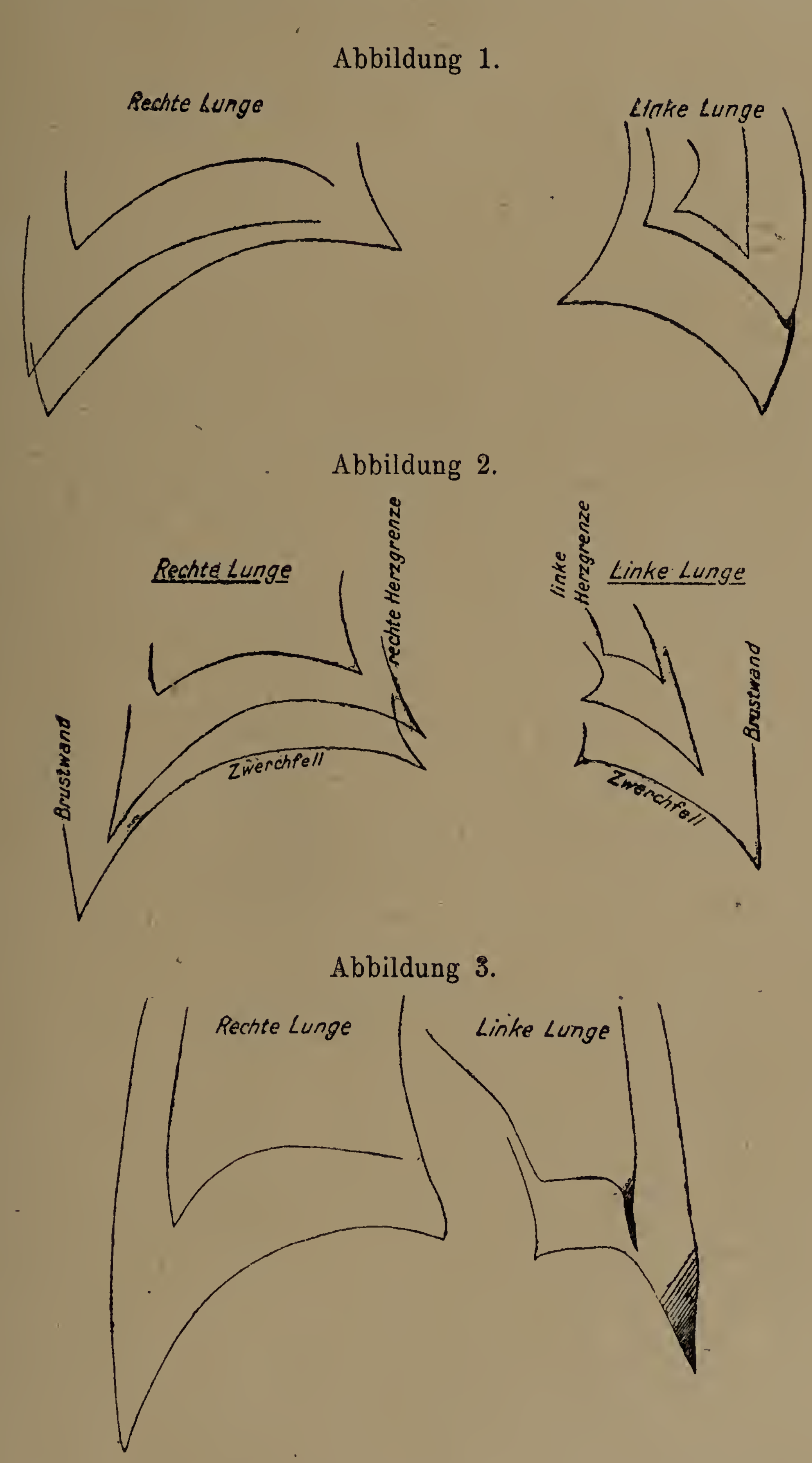


Abbildung 1.

Abbildung 2.

Abbildung 3.

tions- sowie die höchste Exspirationsstellung aufgeschrieben. Während rechts eine schöne frei ausladende Wölbung sichtbar wird, erkennen wir an der linken Zwerchfellschattenlinie eine deutliche Abknickung: es besteht eine Verwachsung zwischen dem lateralen Teil des Zwerchfells und der Brustwand, welche, wie leicht ersichtlich ist, einen erheblichen Teil des Diaphragmas an der Ausübung seiner Funktion hindert. In Abb. 4

sehen wir eine weiter ausgedehnte Verwachsung, welche sich auf dem Röntgenschirm als deutliche Verschattung der auf dem Bilde schraffierten Partie darstellt. Im Gegensatz zu der schönen Wölbung auf der linken Seite bildet die Schattenlinie rechts eine gerade. Hier ist namentlich

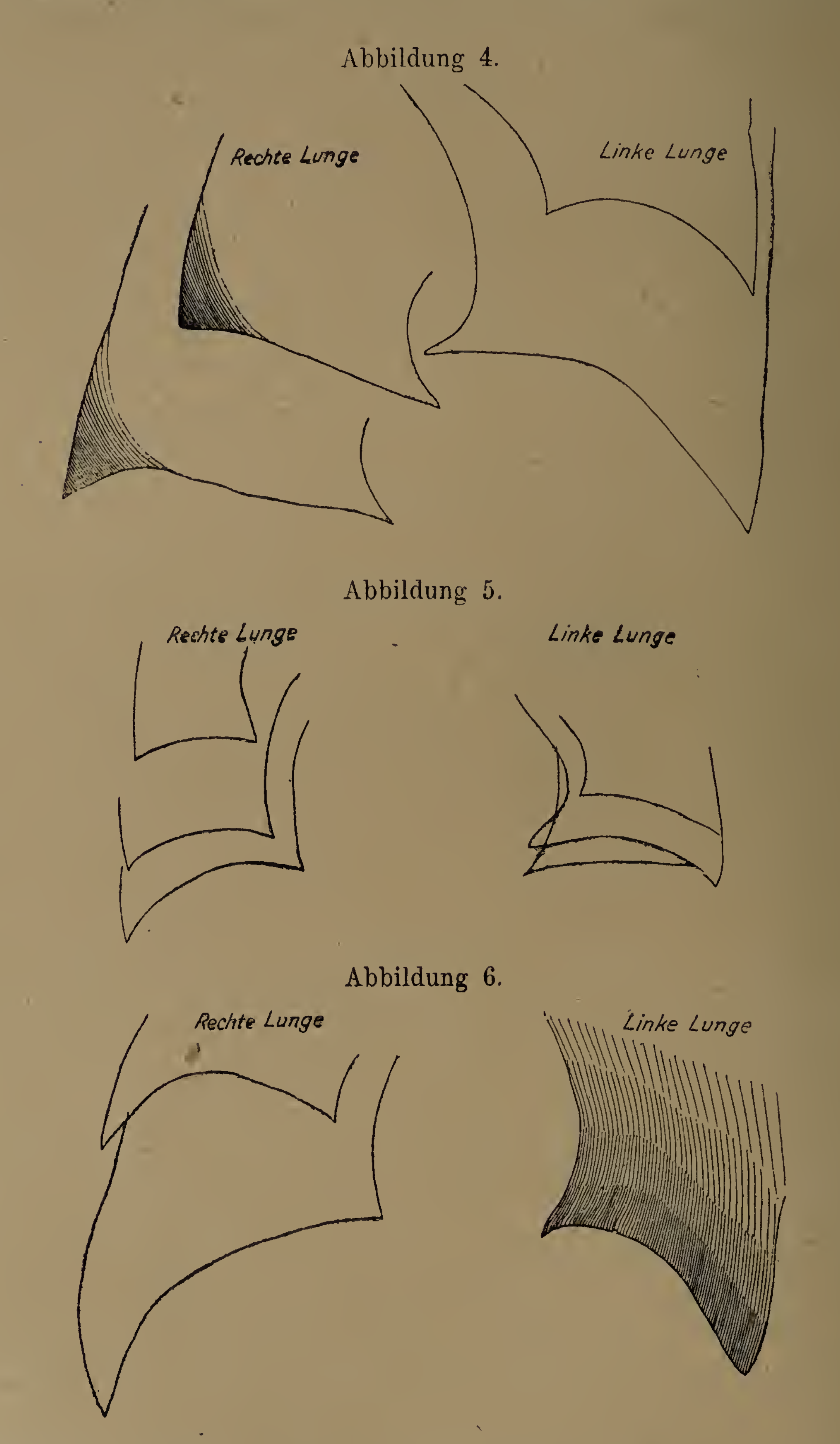


Abbildung 4.

Abbildung 5.

Abbildung 6.

die Exspiration behindert, da das Zwerchfell nicht genügend weit nach oben gedrängt werden kann. In Abb. 5 rechts normale Bewegung des Diaphragmas, links eine Verwachsung, welche zwar bei ruhiger Atmung und höchster Exspiration noch die Wölbung erkennen lässt, bei tiefster Inspiration das Zwerchfell aber ganz verflacht. In Abb. 6 sehen wir ganz ausgedehnte Verschattung (Schraffierung) des linken unteren

Lungenfeldes, welche gar nicht gestattet, eine Bewegung des Zwerchfeldes zu erkennen. Hier ist das linke Zwerchfell in seiner Bewegung ausserordentlich beeinträchtigt, wenn nicht gänzlich stillgelegt. Sehr eigenartig ist die Abb. Nr. 7, welche eine ausgedehnte Verwachsung zeigt und gleichzeitig eine perverse Bewegung der rechten Zwerchfellhälfte,

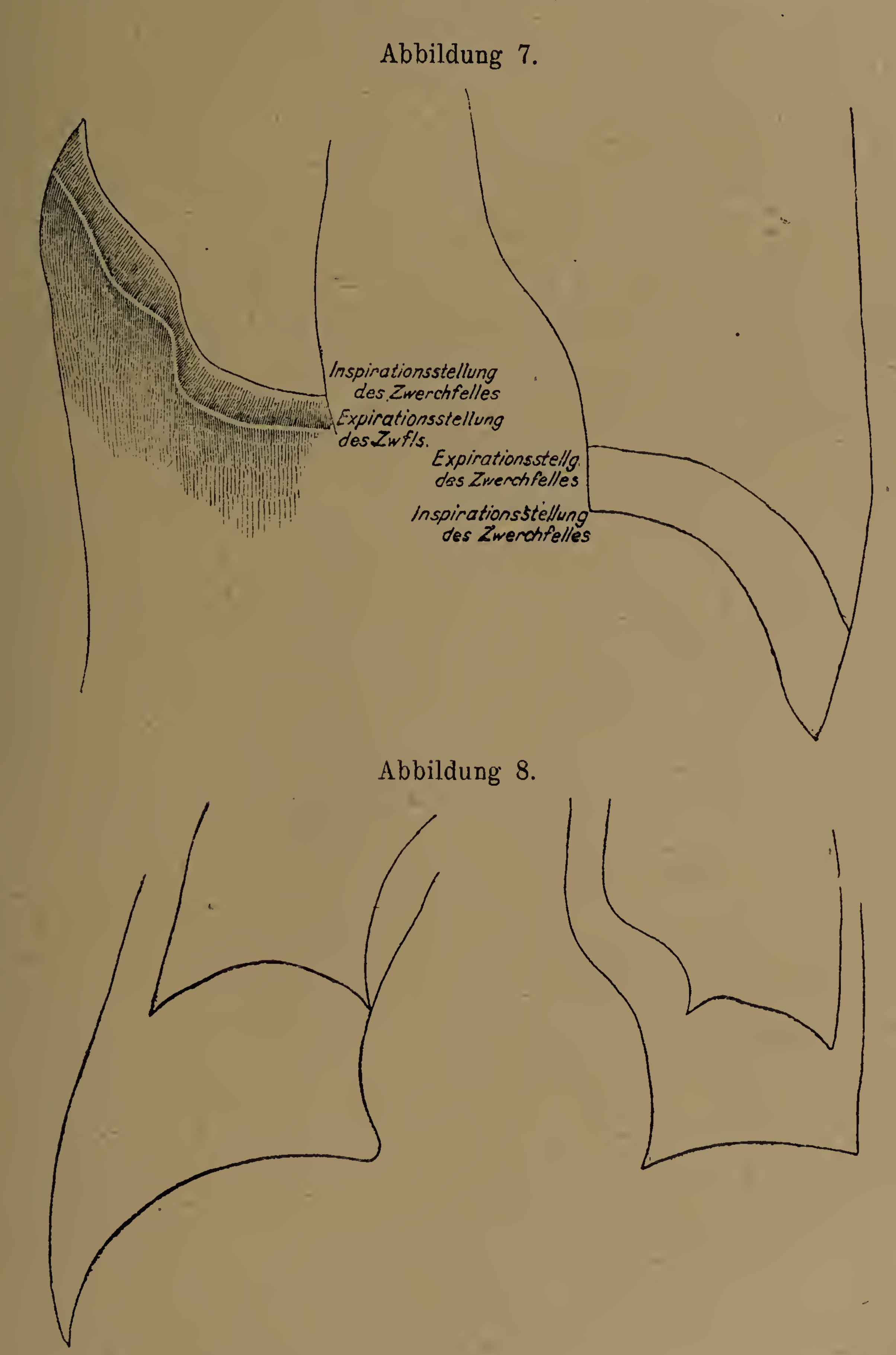


Abbildung 7.

Abbildung 8.

hälfte, so zwar, dass dieser Teil bei der Inspiration nach oben steigt, bei der Exspiration nach abwärts. Auf der linken Seite dagegen bleibt die Zwerchfellhälfte normal. Der Auffassung dieses Phänomens werden weiter unten einige Worte gewidmet werden. Abb. 8 zeigt einen Fall, bei welchem der klinische Befund, das Allgemeinbefinden und die Messung der Atemgrösse in einem offenbaren Missverhältnis zur vitalen Kapazität der Lunge standen. Der Röntgenschirm zeigte eine ziemlich ausgedehnte

Verwachsung, welche zwar noch eine gute respiratorische Verschieblichkeit gestattete, aber im Sinus costo-diaphragmaticus links ausschaltete.

Analoge Bilder sieht man auch bei der abgelaufenen Pleuritis, aber nicht so zahlreich und in so ausgedehntem Masse. Der pathologisch-anatomische Zustand, welcher zur Schwartenbildung führt, nämlich die fibrinöse Ausscheidung des Blutergusses, setzt ein derberes, dickeres Endprodukt wegen des hohen Fibringehaltes als das selbst bei der eitrigen, geschweige denn bei der serösen oder sero-fibrinösen Pleuritis, der Fall ist. Die Auflagerungen der Fibrinmassen waren nach den Beobachtungen der Autoren so stark, dass häufig die Punktion sehr erschwert, ja unmüglich gemacht wurde. Kein Wunder also, wenn alsdann die organisierte Narbe dick und gegen Zug, ja trotz des andauernden Zuges des Zwerchfells so wenig nachgiebig ist. Es ist auch bei der Betrachtung der obigen Skizzen nicht zu übersehen, dass die Verklebungen nicht etwa lineare, sondern flächenhafte sind, woraus ebenfalls der grosse Widerstand gegen die Dehnung trotz der immer wiederholten Zerrung durch das ständig von neuem sich kontrahierende und an der Schwarte zerrende Zwerchfell sich erklärt. Es ist daher nach den bekannten atmungsdynamischen Tatsachen vorauszusetzen, dass bei derartigen Verwachsungen die Atemführung Schaden leiden muss. Wie weit dabei die Lüftung der Lunge selbst geschädigt wird, wird sich aus den weiter unten angeführten Beobachtungen über vitale Kapazität und die Respiration, gemessen durch das Volumen des einzeinen Atemzuges ergeben. Ferner ist nicht zu verkennen, dass die veränderte Spannung des Zwerchfells nicht ohne Bedeutung sein kann. Erst jüngst hat Mink (Utrecht) in einer geistvollen Arbeit „über die respiratorischen Bewegungen des Kehlkopfes“ eine gewisse, vom ersten bis zum letzten Atemzug des Menschen bestehende Anspannung des Diaphragmas nachgewiesen. Einen bestimmten tonischen Tiefstand des Zwerchfells sieht er als eine permanente Lebenserscheinung an. Der Einfluss dieses Tonus reicht vermittels des elastischen Zuges der Lungen bis zum Kehlkopf (Trachealzug). Von seiner physiologischen Existenz und seiner normalen Verstärkung und Abschwächung hängt nicht bloss die Lüftung der Lunge ab, sondern auch die Stellung des Kehlkopfs, die Weite bzw. Enge der Glottis, mit ihrem geringeren oder grösseren Widerstand für die Respiration. Wenn man weiter etwa die Betrachtungen Müller's (Lehe) über die Bedeutung der Weite und Enge der obersten Luftwege für die atmungsdynamische Aufgabe des Zwerchfells sich vergegenwärtigt, dann ergeben sich schon a priori Folgerungen, welche die noch ziemlich weit verbreitete Annahme ungerechtfertigt erscheinen lassen, dass der Lungenschuss mit konsekutiver, wenn auch nur teilweiser Aufhebung der normalen Zwerchfellaktion eine relativ leichte Erkrankung ist. Besteht eine grössere Verwachsung, durch welche die Statik und Dynamik des Diaphragmas geändert, ihre Wirkungen zum Teil ausgeschaltet werden, dann wird der permanente Trachealzug ge-

schädigt. Mit ihm leidet die regulative Tätigkeit der Glottis Schaden. Es leidet weiter die von einer geordneten und unbehinderten Tätigkeit des Zwerchfells abhängige Einwirkung der Atmung auf den intrathorakalen und intraabdominellen Druck mit allen daraus sich ergebenden Folgen für den Kreislauf. Bei kleinen Verwachsungen wird sicherlich ein Ausgleich durch die regulativen kompensatorischen Kräfte des Organismus erfolgen, aber bei grösseren Verwachsungen erfolgt er nicht, namentlich nicht, wenn das Herz an der Verwachsung beteiligt ist. Der einfache Vergleich der planen Darstellung der kranken Zwerchfellhälfte mit der kalottenförmigen der gesunden zeigt schon den ausserordentlichen Kraftverlust an durch Verminderung der Hubhöhe des sich kontrahierenden Zwerchfells. Aber es sind gleichzeitig auch die übrigen Zug- und Druckrichtungen erheblich verändert durch den Uebergang des erkrankten Diaphragmateils aus der Kalottenform in die plane, so dass auch für die übrigen aktiven und passiven atmungsdynamischen Faktoren die Notwendigkeit eintritt, ihre Wirksamkeit der veränderten ihres Kontrahenten anzupassen. Besonders schwerwiegend ist der Fortfall des Komplementärraumes infolge der Verklebungen. Die Folgen derselben treten bei ruhiger Lebensweise gar nicht in die Erscheinung, weil hierbei die Entfaltung des Komplementärraumes nur in geringem Masse erfolgt. Erst wenn bei angestrengter Arbeit die Respiration erheblich vertieft ist und der Komplementärraum beansprucht wird, machen sich Beschwerden geltend, die dann mangels ausreichenden Befundes vom Untersucher nicht genügend gewürdigt werden. Hier bringt die Beobachtung des Zwerchfellspiels im Röntgenschirm oder, wie besonders von Zabel, vorher aber auch schon von Gerhard, Litten, Becher für die Pleuritis betont wird, die Betrachtung des „Litten'schen Phänomens" Aufschluss.

Woher stammt nun das Blut, welches zu der Verwachsung in letzter Linie den Anlass gegeben hat? Es ist sicher, dass die Zerreissung der Arteria intercostalis einen Bluterguss in die Pleura macht. Es ist das oft genug beobachtet und mancher Soldat vor der inneren Verblutung durch die Unterbindung des verletzten Gefässes vor dem Tode bewahrt worden. Diese Arterie ist aber ebenso gewiss nicht die einzige Quelle. Es fällt auf, dass bei sicher als solchen erwiesenen Lungensteckschüssen, welche ohne Rippenfraktur einhergehen, ein Pleurahämatom fehlt. Nur ist es notwendig, den Begriff „Lungensteckschuss" fest und genau zu umschreiben und darunter ausschliesslich den Fall zu verstehen, bei welchem das Geschoss innerhalb der Lunge stecken geblieben ist. Wir haben vier solcher Fälle sicher festgestellt, bei welchen nie ein Hämatom klinisch oder röntgenologisch von den Beobachtern der verschiedenen Lazarette diagnostiziert worden war. Bei den übrigen 11 Fällen, die mit der Diagnose Lungensteckschuss eingeliefert wurden, ergab die genauere Untersuchung, dass das Geschoss nicht mehr in der Lunge, sondern an einer anderen Körperstelle sich befand — es war also ein Lungen-

durchschuss —, oder dass mit Hilfe der Röntgenstrahlen die Kugel in der Lunge nicht gefunden werden konnte, während der Verdacht bestand, dass sie im Bauche (Leber) halt gemacht hatte, oder dass (in drei Fällen) das Geschoss eine Rippe frakturiert hat. Da nun andererseits Hämatome bei Lungendurchschüssen beobachtet werden, welche nicht durch Rippenfraktur kompliziert sind, wird man zumal auch von anderer Seite diese Beobachtung bestätigt wird, annehmen können, dass eine zweite Quelle der Hämatome in den zerrissenen Gefässen innerhalb der Lunge bezw. an der Ausschussstelle der Lunge zu suchen ist. Die Einschusswunde scheint die kleinere Blutungsgefahr zu bieten, vielleicht weil sie kleiner ist und die Elastizität des Lungengewebes ausreicht, sie zu schliessen.

Eine Vorstellung von der Grösse des Ausfalls in der Lungenfunktion gibt die Spirometrie. Ein Vergleich der Vitalkapazität von 60 behandelten Fällen mit den bekannten physiologischen Werten (Waldendenburg) lässt erkennen, dass sowohl im Anfang (A) als auch am Ende (E) der Behandlung die Vitalkapazität ganz erheblich hinter der Norm zurückbleibt. Dabei ist noch zu berücksichtigen, dass in diese kleine Statistik alle Arten Brustschüsse, auch Brustwandschüsse, ohne nachweisbare Verwachsungen, mit aufgenommen sind, wodurch das Defizit sich kleiner gestaltet, als wenn ausschliesslich eigentliche Lungenverletzungen mit Schwartenbildung und Lungennarben herangezogen worden wären. Ihr Wert aber ist gesichert durch die aus der folgenden Tabelle ersichtliche Tatsache, dass in keinem Falle die errechneten Durchschnittswerte an die Normalwerte heranreichen, was vermuten lässt, dass grössere Zahlenreihen keine anderen Resultate ergeben werden. In den einzelnen Kolumnen bezeichnet die Reihe A die Anfangszahlen bei der Aufnahme nach einigen Uebungen, E die höchst erreichte Endzahl. Die fettgedruckten Zahlen stellen die physiologischen Normalwerte nach Waldenburg dar.

Körperhöhe in Zentimetern	Brustumfang in Zentimetern									
	75		80		85		90		95	
	A	E	A_3	E	A	E	A	E	A	E
155	1810	1880	—	—	—	—	—	—	—	—
	2940									
160	975	2250	1967	2288	1377	1890	—	—	—	—
	3090		**3240**		**3390**					
165	2200	2205	2124	2316	1977	2169	1630	2343	1280	1280
	3240		**3390**		**3540**		**3690**		**3840**	
170	1240	2210	2306	2526	2077	2320	1843	1943	—	—
	3390		**3540**		**3690**		**3840**			
175	—	—	—	—	—	—	1943	2250	2280	3050
							3390		**4140**	

Wenn die Resultate in dieser Tabelle nicht in gleichmässiger Weise mit Körperlänge und Brustumfang zunehmen, wie es bei den physiologischen Zahlen von Waldenburg der Fall ist, so darf das nicht Wunder nehmen. Während in letzterem Falle jene Masse allein ausschlaggebend

sind, tritt im vorliegenden pathologischen Zustand ein neuer massbestimmender Faktor in der Pleuraschwarte und Lungennarbe hinzu, von dessen grösserer oder geringerer Ausdehnung das Resultat ganz ausserordentlich beeinflusst wird. So kommt es, dass bei dem Patienten der Rubrik: Länge 170, Umfang 90, nur eine Vitalkapazität 1943 erzielt wurde (physiol. 3840) dagegen bei Länge 170, Umfang 80, eine Vitalkapazität 2526 erzielt wurde (physiol. nur 3540).

Es hat sich der neue Faktor als so übermächtig erwiesen, dass er das physiologische Verhältnis des Zuwachses umkehrt.

Die aus dieser Tabelle gewonnenen Durchschnittswerte sind für

die anfängliche Vitalkapazität	1802
die am Ende erreichte	2181
die physiologische Norm	3520

Es würde sich daraus ergeben, dass die Vitalkapazität der unbehandelten Fälle nur etwa die Hälfte der Norm beträgt, dass sie durch geeignete Behandlung auf etwas mehr als $^3/_5$ gebracht werden kann. Die Beobachtung der einzelnen Fälle lehrt aber, dass, wenn die Patienten frühzeitig einer geeigneten Behandlung unterzogen werden, sich günstigere Resultate werden erzielen lassen. Hierüber mehr im Kapitel Therapie. In der Vitalkapazität drückt sich auch die Reservekraft der Lunge aus, welche im gewöhnlichen Leben nicht oder nur selten beansprucht wird. Der Mensch mit beschränkter Vitalkapazität kann unter geeigneten Bedingungen auch seinen Weg machen. Sind aber einmal die Bedingungen erschwert bei Strapazen, inkompensierten Herzleiden, bei Asthma oder Dyspnoe der Lungen, dann wird sich das Defizit bemerkbar machen. Das darf nicht vergessen werden bei der Beurteilung des Mannes, sei es hinsichtlich seiner Kriegsverwendungsfähigkeit, sei es hinsichtlich etwaiger Rentenansprüche (vgl. weiter unten Krankengeschichte des Briefträgers W. und des Landwirtes St).

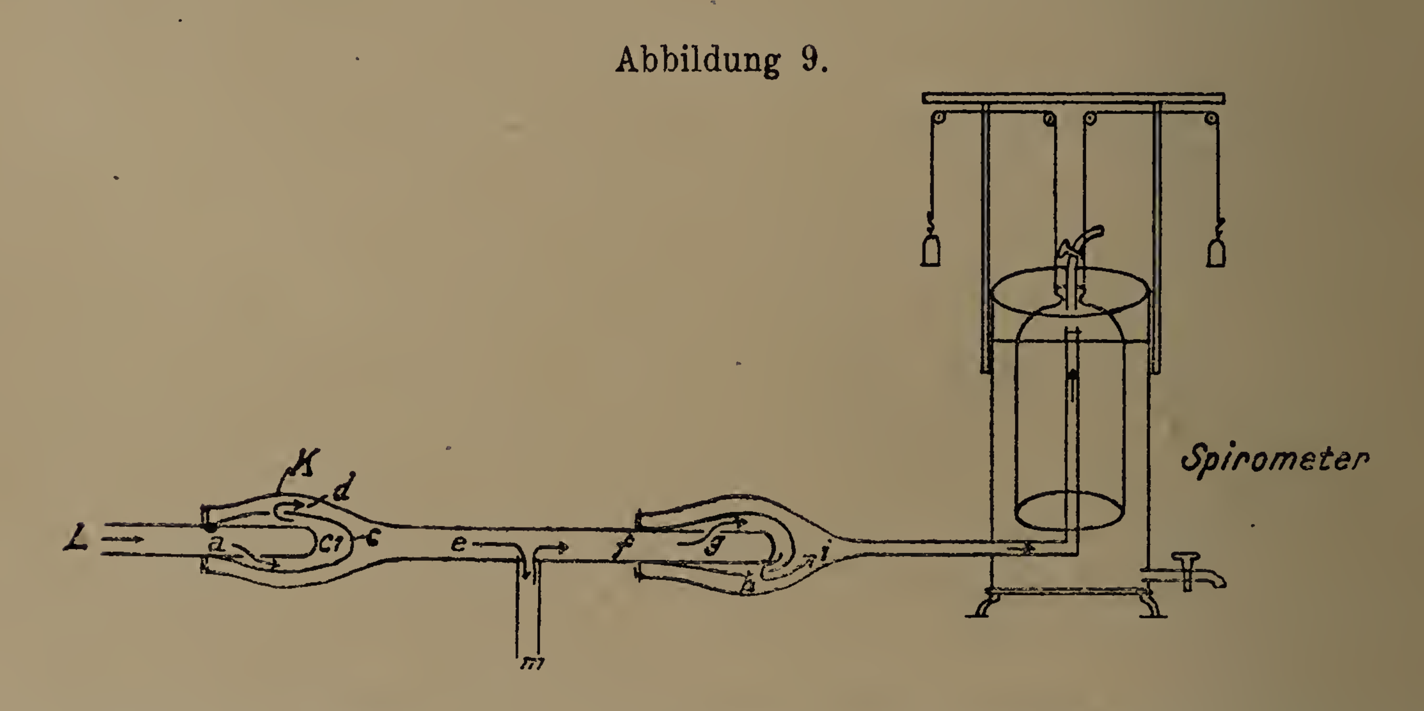
Durch eine besondere Anordnung und Verbindung von Speck-schen Darmventilen mit dem Spirometer von Prof. A. Loewy, haben wir versucht, die Grösse des einzelnen Atemzuges zu messen und mit den Normalwerten zu vergleichen.

Durch das Glasrohr *L* wird vom Mundstück *m* aus Luft aspiriert. Diese geht durch die Glasröhre *L*, welche beim Pfeil *a* eine Oeffnung hat und mit einem Kondom luftdicht überzogen ist, in den Kondom *c*. Aus diesem tritt sie durch einen Schlitz beim Pfeile *d* aus in die erste Glaskugel *K*, durch deren Verjüngung und durch das T-Stück in der Richtung des Pfeils *e* in die Atmungsorgane des Patienten. Bei der Exspiration geht die Luft von *m* aus in der Richtung der Pfeile *f*, *g*, *h*, *i* zum Spirometer.

Die Atemführung war durch diesen einfachen Apparat zwangsläufig gestaltet. Die Patienten vermochten sich meist leicht an ihn zu ge-

wöhnen, fanden ihn viel angenehmer als die Gasmaske, welche sie oft genug getragen hatten. Die Luft jedes Exspiriums wurde in das Spirometer getrieben, während beim Inspirieren durch das Ventil ein Zurücktreten der Luft aus dem Spirometer verhindert wurde. Am Zeiger desselben wurde die Menge abgelesen und notiert. Es ergaben sich verschiedene Werte, welche ebenfalls hinter den physiologischen zurückblieben, aber nicht in Uebereinstimmung standen mit der Grösse der Vitalkapazität der entsprechenden Fälle. Dieses war auch nicht zu erwarten, da, wie oben erwähnt, der pathologisch-anatomische Zustand die gewöhnliche relativ-flache Respiration weit weniger beeinträchtigt als die exzessive In- und Exspiration, welche für die Feststellung der vitalen Kapazität erfordert wird. Die Grösse des einzelnen Atemzuges (d. h.

Abbildung 9.



des Exspiriums oder Inspiriums), welcher normaler Weise 350—450 cbm (A. Loewy) beträgt, wurde aufgeschrieben bei

Durchschüssen				Wandschüssen			
hohen		tiefen		mit Komplikationen		ohne Komplikationen	
A	E	A	E	A	E	A	E
331	278	364	342	278	296	370	350

Bei den eigentlichen Lungenschussarten hält sich die Atemgrösse dicht unter der Norm. Bei den Wandschüssen mit Komplikationen geht sie sogar weiter unter die Norm herab. Die Wandschüsse ohne Komplikationen zeigen eine nahezu normale Tiefe des Atemzuges. Wir sehen in den vier Rubriken je zwei Zahlen. Von diesen ist die erste Zahl unter A die Durchschnittsumme der Versuchsresultate bei der Aufnahme, die zweite unter E bei der Entlassung des Patienten. Bei der Betrachtung dieser Zahlen fällt auf, dass bei beiden Arten der eigentlichen Lungenschüsse die Endzahlen kleiner sind, als die Anfangszahlen. Bei den komplizierten Wandschüssen dagegen die Endzahlen etwas grösser sind. Es beruht dieses Resultat nicht etwa bloss auf einem rechnerischen Zufall, sondern das Verhältnis trifft in der weitaus grössten Mehrzahl der

Fälle auf den Einzelversuch zu. Eine Erklärung möchten wir darin suchen, dass beiden Verletzungsarten zwar die aus dem Hämatom sich ergebende Folge (Schwarte) gemeinsam ist, dass bei den Lungenschüssen aber noch die Lungennarbe hinzukommt. Diese letztere steht aber unter anderen Bedingungen dem therapeutischen Eingreifen gegenüber als die pleuro-kostale Schwarte. Diese letztere ist an einer Seite an einer starren Wand befestigt und daher von den therapeutischen Dehnungsversuchen gut beeinflussbar; die eigentliche Lungennarbe aber befindet sich zwischen zwei beweglichen Endpunkten, und ist deshalb nicht gut dehnbar. Sie wird daher mehr der Tendenz jeder Narbe zur Schrumpfung folgen und so vergrössert sich, je länger sie besteht, desto mehr ihre Eignung den einfachen Atemzug zu hemmen, wenn er nicht durch ausgesprochene willensmässige Absicht vertieft wird. Anders die pleuro-kostale Schwarte. Kleine Verklebungen können leicht im Laufe der Zeit gelöst werden und dann verschwinden. Die Dehnung der schon mehr organisierten erfolgt ja andauernd durch Zug des pulmonalen Ansatzes am fixierten kostalen. Die Brustwandschüsse ohne Komplikationen zeigten eine gute Tiefe des einzelnen Atemzuges am Beginn wie am Ende[1]).

Der Blutdruck wurde nach Riva-Rocci (auskultatorische Methode) gemessen und ergab Durchschnittswerte für alle Arten der Brustschüsse, deren Maximum sowohl wie Minimum sich in den unteren Werten der physiologischen Breite bewegten. Ein Herabgehen unter hundert wurde nur einmal beobachtet, ein Ueberschreiten von 140 nur drei mal, wobei zwei Fälle Komplikationen von Seiten des Herzens zeigten. Einen Ueberblick über die gefundenen Werte ergibt folgende Tabelle:

	Durchschüsse		Querschüsse	Steckschüsse	Zweifelh. Fälle	Wandschüsse	
	Hohe	Tiefe				mit Komplikationen	ohne Komplikationen
Vor der Behandlung	125:80	123:76	—	—	118:78	120:76	128:64
Nach „ „	122:71	119:74	132:90	113:63	118:76	122:74	119:64

Die Atemzahl war in allen Fällen beschleunigt. Dabei war häufig zu bemerken, dass sie im Liegen grösser war, als wenn der Kranke sass oder stand — es zeigte sich auch hierbei eine Funktionseinschränkung unter gewissen Bedingungen, ja eine gewisse Umkehrung der physiologischen Norm. Die Durchschnittszahlen waren für:

Lungenschüsse				Brustwandschüsse		
hochgelegene		tiefe		quer	r.	l.
r.	l.	r.	l.	23	22	23
22	21,6	24,7	23			

1) Die Differenz zwischen A und E hat hier wohl andere Ursachen; es waren wenig Fälle gemessen worden und sie ergaben sehr differente Werte, so dass hierbei die Differenz eine zufällige sein kann, wenn man nicht auch bei diesen Fällen etwa Veränderungen des Lungengewebes annehmen will, wie sie auch beobachtet worden sind.

Therapie.

Es kann in diesem Zusammenhange nur von denjenigen therapeutischen Massnahmen gesprochen werden, welche im Spätstadium des durch den Lungenschuss gesetzten Leidens in Frage kommen, da nur Patienten behandelt worden sind, bei welchen die Verletzung viele Wochen, ja Monate vorher stattgefunden hatte. Im wesentlichen war darauf Bedacht zu nehmen, die Pleuraschwarte und Lungennarbe beweglicher zu machen, da in keinem hier beobachteten Falle mehr ein Exsudat nachzuweisen war. Die Dehnung der Narbe muss nach orthopädischen Prinzipien versucht werden. Dabei ist zu unterscheiden zwischen speziellen und den allgemeinen roborierenden sowie kompensatorischen Massnahmen. Gerade die allgemeinen Massnahmen sind bei den Kriegsverletzten besonders wichtig, da sie den Mann von neuem zur Arbeit erziehen, sei es, dass er der Friedenstätigkeit zurückgegeben wird, sei es, dass er wieder als Soldat verwendet werden soll. Der Patient muss lernen, sich wieder tüchtig auszuarbeiten trotz seines Schadens. Dabei ist es von Bedeutung, dass die Tätigkeit mit der Dosis refracta begonnen und unter sorgfältiger Kontrolle des Arztes an Puls und Atmung sowie Allgemeineindruck gesteigert wird. Auch ganz sicheres Sanitätspersonal ist für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit in diesem Falle nicht zu verwenden, wenngleich die Unterstützung durch intelligente und pflichttreue Beamte die Arbeit sehr zu erleichtern vermag. Sehr wertvolle Hilfe bekommt man zuweilen durch Anlernen von Lazarettinsassen, besonders Studenten und Lehrern, sowohl bei den Allgemeinübungen wie gerade bei den speziellen, da man ihnen klar machen kann, worauf es im einzelnen Falle ankommt und warum gerade die verordnete Uebung dem vorliegenden Befunde entspricht. Dabei hat man auch gleich für die Mitglieder jener Stände eine ihrem intellektuellen Bedürfnis angepasste Beschäftigung gefunden, welcher sie sich gerne hingeben, da dieselbe die Langeweile des Lazarettaufenthaltes nicht so leicht aufkommen lässt. Sehr gut eignet sich als allgemeine Massnahme die Teilnahme an den Freiübungen der anderen. Ferner ist besonders Garten- und Feldarbeit zu rühmen, für welche auch diejenigen schnell Interesse gewinnen, welche sich früher an solche Arbeit nicht herangewagt haben. Besonders erfreut sind aber die von der Friedenszeit her an die Bestellung des Bodens gewöhnten Patienten darüber, sich wieder einmal der altgewohnten Tätigkeit hingeben zu können. Hierbei wollen sie gerne ihre Ueberlegenheit gegenüber den Nichtfachleuten zeigen und es entspinnt sich ein Wettstreit, welcher, ihnen unbewusst, viele Reservekräfte hervorlockt, die, bei den orthopädisch-atemgymnastischen Uebungen nicht in die Erscheinung treten. Der beobachtende Arzt kann auf diese Weise den Patienten häufig Bewegungen ausführen sehen, welche der Kranke bei der ad hoc ausgeführten Uebung nicht glaubt machen zu können — nicht etwa weil er simuliert, sondern weil er der Hemmung sich bewusst wird und sie überschätzt. Im Grossen und Ganzen hat die Beobachtung ergeben, dass der Arzt

eher hemmend als anspornend zu wirken hat. Es ist Wert darauf zu legen, dass auch nutzbringende Arbeit geleistet und die Leistung angemessen entschädigt wird. Die allgemeinen Wirkungen betreffen eine bessere Ventilation und Durchblutung der Lungen, also auch der Narben und eine Kräftigung der Atemmuskulatur. Die speziellen Massnahmen sind zum Teil passive, zum Teil aktive, ganz wie bei der Orthopädie auch sonst. In erster Linie muss man bestrebt sein, die sogenannte Klinophobie (Hofbauer) zu beeinflussen. Mit Klinophobie (Laterophobie) bezeichnet Hofbauer die Furcht des Patienten, gewisse Bewegungen auszuführen, oder bestimmte Lagen einzunehmen, weil der Kranke aus Erfahrung weiss, dass er dabei Schmerzen hat. Er ist bemüht, diese Lagerung oder diese Bewegung zu vermeiden. Unsere Aufgabe besteht nun darin, ihn gerade dazu zu erziehen, die bisher vermiedenen Stellungen so lange als möglich innezuhalten. Die Schmerzen, welche dabei entstehen, sind auf Zerrungen der Narben zurückzuführen, und durch die allerdings schmerzhaften Uebungen soll eine Dehnung der Narben erzielt werden. Der Patient gibt z. B. an, auf seiner kranken linken Seite garnicht liegen zu können. Er wird nunmehr auf diese kranke Seite so gelagert, dass der Oberkörper auf einer beweglichen Rückenlehne eines Liegestuhls ruht. Die Rückenlehne wird so lange erhöht, bis das Optimum für den Patienten nach seiner eigenen Angabe erreicht ist. Diese Stellung der Rückenlehne wird notiert und auch die Zeitdauer, welche der Kranke in dieser Lage aushalten kann. Die Rückenlehne wird nun gehoben oder gesenkt und der Patient aufgefordert, in der weniger angenehmen Stellung so lange als möglich auszuhalten, und dabei möglich tief zu atmen. Beim nächsten Versuch wählt man die letzte Stellung des vorhergehenden Versuches als Ausgangsstelle und bemüht sich, den Kranken in einer für ihn noch schwierigeren Lage so lange wie möglich zu erhalten. Diese Uebung wird dreimal täglich wiederholt und hat stets einen guten Erfolg gehabt. Es ergibt sich dann aus den notierten Zahlen ein leichter Ueberblick über den erzielten Erfolg wie das folgende Musterbeispiel zeigt:

Lagerungsübungen des Unteroffiziers M.

Datum	Rückenlage	Rechte Seitenlage		Linke Seitenlage		Temperatur	
		flach	erhöht	flach Min.	erhöht Min.	vor der Uebung	nach der Uebung
17. 8.	andauernd gut	gut	gut	3	7	36,2	36,3
17. 8.	do.	„	„	4	7	36,5	36,4
18. 8.	do.	„	„	15	8	36,8	36,7
18. 8.	do.	„	„	17	10	36,5	36,7
19. 8.	do.	„	„	15	9	36,3	36,5
21. 8.	do.	„	„	18	12	36,8	36,9
26. 8.	do.	„	„	20	14	36,8	36,9
1. 9.	do.	„	„	24	20	36,8	36,9
7. 9.	do.	„	„	24	20	36,6	36,6
13. 9.	do.	„	„	21	21	36,7	36,9
18. 9.	do.	„	„	26	21	37	37,1

Diese Tabelle ist nur in abgekürzter Form wiedergegeben. An den nicht angegebenen Tagen zwischen den notierten wurden natürlich auch die Uebungen gemacht. Der Patient, welcher nur nach vielem Zureden am ersten Tage 3 Minuten lang in flacher und 7 Minuten in erhöhter Lage zu liegen vermochte, ertrug es nach etwa 4 Wochen bequem, $^3/_4$ Stunde lang flach und erhöht zu liegen, und zwar hintereinander. Der Patient, Unteroffizier M., vermochte bei der Aufnahme kaum $^1/_4$ Stunde lang auf der kranken Seite zu liegen. Nach 14 tägigen Atmungs- und Lagerungsübungen war es ihm schon $1\,^1/_2$ Stunden lang möglich. Als nun aus äusseren Gründen die Uebung kurze Zeit unterbrochen wurde, ging der Erfolg auf $^3/_4$ Stunde zurück. Die Uebungen müssen sehr lange fortgesetzt werden, vor allen Dingen aber sehr früh beginnen. Solange die Organisation der fibrinösen Ablagerung noch nicht erfolgt ist, können die beiden Pleurablätter an einander durch die Atmung vorbeigezogen werden, wodurch die Resorption sehr begünstigt wird. Zuweilen kann der Patient gerade auf der gesunden Seite nicht liegen, weil er in dieser Lage Schmerzen in der entgegengesetzten (kranken) verspürt. Auch in diesen Fällen sind die Lagerungsübungen durch langsame Gewöhnung an die unbequeme Lage auf der gesunden Seite zu empfehlen. In einem Falle beobachteten wir im Anfange die Unmöglichkeit, überhaupt eine Seitenlage einzunehmen. Es wurden nunmehr bei diesem mit gutem Erfolg systematisch beide Seitenlagerungen geübt.

Ausgehend von der Vorstellung, dass eine weiche Narbe der mechanischen Dehnung durch die Atem- und Lagerungstherapie besser zugänglich wäre, wurde in vier Fällen der Versuch unternommen, durch subkutane Einverleibung von Fibrolysin eine Aufweichung der Schwarte bzw. Lungennarbe zu erzielen. Soweit die geringe Zahl der so behandelten Fälle ein Urteil gestattet, war ein spezifischer Erfolg nicht zu erkennen. Das Endresultat war nicht wesentlich verschieden von dem bei nicht mit Fibrolysin behandelten Kranken. Weder überstieg die erzielte Vergrösserung der vitalen Kapazität noch die Grösse des einzelnen Atemzuges die oben angegebenen Durchschnittswerte der Gesamtzahl der behandelten Fälle. Auch klinisch sowie röntgenologisch war ein besonderer Einfluss nicht wahrzunehmen. Es muss allerdings betont werden, dass es sich um vier veraltete Fälle handelt. Vielleicht sind bei frischen Fällen die Resultate günstiger. Wenigstens könnte man dies aus einer Mitteilung von Borchard entnehmen.

Der Einfluss der früher gemachten Punktion konnte im ganzen an sieben Kranken studiert werden, in deren Krankenblättern sich eine Bestätigung diesbezüglicher Angaben der Patienten vorfand. Es ergab sich, dass beim Patienten T. der Erguss, welcher bis zur Mitte der Skapula gereicht hatte, im Anschluss an eine Probepunktion (die Menge war nicht verzeichnet) während der darauffolgenden 14 Tage verschwand. Beim Patienten G. war ein mittlerer Erguss festgestellt worden. Im

Laufe von zwei Monaten war nach mehreren kleineren Punktionen die Dämpfung verschwunden. Beim Patienten F. wurden bei nachgewiesenem ziemlich beträchtlichen Dämpfungsbezirk 600 ccm Blut aspiriert. Nach 4 Monaten war klinisch kein pathologischer Befund mehr zu erweisen. Die Vitalkapazität und die Grösse des einzelnen Atemzuges waren im Verhältnis zu den oben angeführten Durchschnittswerten aller Brustschüsse gut. Nur im Röntgenschatten war eine kleine Verwachsung nachzuweisen. Aehnlich war der Verlauf des Falles K. Die Dämpfung ging erheblich zurück. Vitalkapazität und Grösse des einzelnen Atemzuges gingen ebenfalls über den Durchschnitt hinaus, ohne allerdings die Norm zu erreichen. Aber es war im Röntgenschirm noch nach $3^1/_2$ Monaten die Verwachsung zu sehen, welche die vom Patienten geklagten Schmerzen verifizierte. Beim Patienten B. wurden bei sehr ausgedehnter Dämpfung 120 ccm Blut abgelassen. Der Verlauf dieses Falles war ein sehr protrahierter aber günstiger. Vom vierten zum fünften Monat hatte sich unter dem Einfluss der oben geschilderten therapeutischen Massnahmen der Röntgenschatten erheblich aufgehellt, die Vitalkapazität gebessert, aber der einzelne Atemzug war noch sehr flach. Im ganzen genommen kann man diesen 5 Fällen einen günstigeren Verlauf zuschreiben als den übrigen zur Beobachtung gelangten. Im sechsten Falle Z. war die Menge des entnommenen Bluts nicht angegeben. Nach $4^1/_2$ Monaten war klinischer Befund und Beschwerden noch erheblich. Der siebente Fall Kr. war nach mehrfachen Punktionen durch ein Empyem kompliziert; bei der Rippenresorption stellte sich heraus, dass die Lunge in erheblichem Masse zerfetzt war (Handgranate). Das Resultat quoad functionem war schlecht. Schalten wir diesen letzten Fall wegen der Komplikation aus, so muss man bei den punktierten Fällen einen günstigeren Verlauf im Ausgang anerkennen, soweit aus der kleinen Zahl der beobachteten Fälle ein Schluss zulässig ist.

Epikritische Bemerkungen zu einigen Krankengeschichten.

(Die Wiedergabe der Krankengeschichten in weiterem Umfange kann nach dem Wunsche der Schriftleitung wegen Raummangels nicht erfolgen.)

1. Ein Brustwandschuss mit geringen Erscheinungen an der Pleura, geringer Dämpfung und mässigen Beschwerden zeigt anfangs Bluthusten, beschleunigte flache Atmung; kommt als frischer Fall in Behandlung — guter Erfolg der Atemübungen.

2. Ein Brustwandschuss ohne irgend welche Erscheinungen von Seiten der Lungen und des Brustfells. Die flache Atmung vertieft sich im Laufe der Behandlung sehr erheblich, wie aus der Verschieblichkeit der Ränder am Bogen und am Ende der Behandlung ersichtlich. Pat. ist erblich belastet quoad Lungentuberkulose. Erzielung von Kriegsverwendungsfähigkeit.

3. Ein Durchschuss durch den medialen Teil der rechten Lunge (Mediastinalschuss?). Relativ schnelle Aufsaugung des Blutergusses, so dass im Röntgenschatten keine Verwachsung mehr sichtbar wird. Atemübungen bringen Besserung der vitalen Kapazität und der Respirationstiefe, ohne die physiologische Werte auch nur annähernd zu erreichen. Auffallend ist im Gegensatz zu dem weitaus grössten Teil der Fälle die hohe Blutdruckziffer und die Labilität des Pulses, sowie das Auftreten von Atemnot bei geringen Anstrengungen. Es lenkt diese Trias der Erscheinungen den Verdacht auf einen narbigen Prozess im Mediastinum hin, wie er sich auch aus der Schussrichrichtung ergibt.
4. Ein Lungendurchschuss mit Verletzung des Plexus brachialis. Klinisch war nur ein zeitweise auftretendes systolisches Geräusch an der Pulmonalis nachzuweisen. Das Röntgenbild aber zeigte eine deutliche Linie zwischen Ein- und Ausschuss, als Ausdruck einer deutlichen als, wohl auch derben Lungennarbe, deren Bedeutung für die Respiration oben betont ist.
5. Ein Lungendurchschuss, der bisher als Lungensteckschuss geführt wurde (Kugel steckte im pectoralis major) mit sehr ausgedehntem Bluterguss im Pleuraraum, welche unter der Behandlung mit Atemübungen sich deutlich zurückbildete, wie aus den Röntgenaufnahmen und dem Perkussions- bzw. Auskultationsbefund hervorging. Entsprechend der Ausdehnung der Verklebungen ist Vitalkapazität und Tiefe des Atemzuges relativ klein.
6. Lungensteckschuss, der geringe klinische Erscheinungen zeigte und relativ schnell in der Ruhe seine Beschwerden verlor. Nach einjährigem leichten Garnisondienst stellt sich heraus, dass er grösseren militärischen Anstrengungen nicht gewachsen ist und er wird mit Rente entlassen.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. A. Loewy und den Herren Generaloberärzten Zelle und Nitze danken für ihre freundliche Unterstützung meiner Untersuchungen.

XI.

Nachtrag zu meiner Arbeit „Thrombolytische Purpura".

Von

Dr. **Paul Kaznelson.**

Fast zwei Jahre sind seit der Niederschrift meiner im 87. Bd., H. 1/2, erschienenen Arbeit, die ich selbst nicht korrigieren[1]) konnte, verflossen. Die in ihr beschriebenen vier Fälle behielten wir andauernd in Beobachtung. Im Befunde unserer beiden ersten Patienten hat sich in dieser Zeit nichts Wesentliches geändert; der Erfolg der Milzexstirpation in diesen beiden Fällen blieb bis heute, fast drei Jahre nach der Operation, bestehen. Beim dritten Fall — dem 12 jährigen Mädchen — könnte ein strenger Kritiker einen besonderen Erfolg in Zweifel ziehen: es kam auch nach der Operation manchmal zu starken Blutungen. Wir glauben aber dem Urteile der Mutter des Kindes vertrauen zu dürfen, die das Befinden des Kindes in den Jahren nach dem Eingriffe für deutlich günstiger hält als in den früheren Jahren, insofern in diesen die Blutungen viel häufiger und stärker waren. Als Erklärung für die Differenz der Wirksamkeit der Splenektomie könnte man sich denken, dass vielleicht das jugendliche Alter unserer Patientin die Regeneration des durch die Splenektomie verkleinerten retikulo-endothelialen Apparates begünstigte, und in der Tat konnten wir gerade bei dieser Patientin auch klinisch Anhaltspunkte für einen Ersatz der Milz finden, indem etwa Anfang April 1918 ($1^1/_2$ Jahre nach der Operation) eine allmählich auftretende Vergrösserung von Lymphdrüsen (beiderseits zervikal) bemerkbar wurde. Erst in den letzten Monaten nahm diese wieder ab und gleichzeitig verschwanden alle Blutungen vollkommen und die Blutplättchenzahl nahm wieder zu.

Betreffs des Milztumors bei den Fällen von **chronischer** thrombolytischer Purpura muss ich nachtragen, dass in zwei von drei weiteren Fällen, die wir seit der Niederschrift meiner Arbeit beobachteten, ebenfalls ein deutlicher Milztumor vorhanden war; der dritte Fall, der keine palpable Milz hatte, betraf wiederum ein Kind.

---

1) Auf Seite 140 ein sinnstörender Druckfehler: 7. Zeile von unten ist vor „zum Exitus kam" ausgelassen: „an hämorrhagischer Diathese." Ausserdem muss wohl die anfangs zitierte Auffassung über die Pathogenese der echten Hämophilie nach den Arbeiten Howell's, Addis, Klinger's geändert werden: „Nicht die Thrombokinase, sondern das Prothrombin scheinen deffekt zu sein."

Den drei Fällen, in denen wir die Milzexstirpation ausführen liessen, kann jetzt noch ein vierter und fünfter Fall hinzugefügt werden. E. Benecke veröffentlichte im Januarhefte 1918 der „Therapie der Gegenwart" den einen Fall, der auch von K. Schlueter in einer Dissertation verwendet wurde. Der Erfolg war auch in diesem Falle ein voller und hielt bis zur Publikation (7 Monate lang) an. Auch dieser Fall spricht für unsere Auffassung des Krankheitsbildes, wie beide Autoren hervorheben. Es wurde eine starke Anschoppung der Milz mit Blutplättchen von Benda festgestellt. Auch hier war der Thrombozytenanstieg nach der Operation ganz exzessiv, die Blutplättchen erreichten den ungeheuren Wert von 1,8 Millionen (gegenüber 66 000 vor der Splenektomie) und betrugen

Ta-

Datum	R	Sahli	F.-I.	W	N		Ly		Eos	
					absol.	pCt.	absol.	pCt.	absol.	pCt.
1917 3. 12.	5 432 000	107	0,89	6 530	4830	74,0	1100	17,0	240	3,7
1918 7. 1.	4 720 000	107	1,02	6 880	5180	75,3	1120	16,3	160	2,3
4. 2.	4 504 000	100	1,0	7 710	5400	70,0	1620	21,0	150	2,0
4. 3.	4 864 000	100	0,94	7 800	5750	73,7	1220	15,7	440	5,7
2. 4.	4 952 000	109	0,99	6 810	4150	61,0	1970	29,0	250	3,7
6. 6.	4 416 000	100	1,02	8 760	6460	73,7	1600	18,3	200	2,3
28. 9	5 032 000	100	1,0	6 280	3720	59,3	1820	29,0	210	3,3
1919 12. 1.	4 520 000	104	1,03	4 300	2460	57.3	1170	27,3	160	3,7
28. 4.	4 800 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—
23. 6.	4 952 000	—	—	6 820	5090	74,7	980	14,3	230	3,3

Ta-

1918 14. 1.	6 604 000	109	0,75	9 630	5780	60,0	2280	23,7	290	3,0
4. 6.	5 424 000	114	0,95	10 560	5310	50,3	3660	34,7	320	3,0
11. 11.	5 288 000	107	0,91	13 330	6890	51,7	4670	35,0	270	2,0
1919 28. 4.	5 056 000	109	0,96	15 600	9360	60,0	4450	28,5	160	1,0

Ta-

1917 16. 11.	—	104	—	14 500	5370	37,0	5700	39,3	2220	15,3
7. 12.	—	—	—	15 000	5800	38,7	5960	39,7	1500	10,0
1918 1. 1.	—	104	—	11 420	4530	39,7	4680	41,0	1260	11,0
3. 2.	4 800 000	100	0,94	12 350	7820	63,3	3050	24,7	740	6,0
1. 4.	4 736 000	100	0,96	14 220	6830	48,0	4220	29,7	1520	10,7
27. 4.	4 232 000	100	1,07	10 330	5090	49,3	3720	36,0	860	8,3
14. 6.	—	—	—	11 830	4340	36,7	5170	43,7	1620	13,7
4. 10.	—	—	—	11 900	6940	58,3	3130	26,3	—	—
8. 10.	—	—	—	7 870	1630	20,7	5090	64,7	80	1,0
4. 12.	—	—	—	10 560	3480	33,0	5070	48,0	960	9,3

Ta-

1918 19. 1.	6 276 000	70	0,56	6 720	3680	54,7	2170	32,3	150	2,3
18. 5.	4 440 000	100	—	7 710	4960	64,3	1770	23,0	330	4,3
11. 12.	—	100	—	7 820	6450	69,7	1540	19,7	140	1,7

R = Erythrozyten, W = Leukozyten, N = Neutrophile Polymorphkernige, Ly = Lymphozyten, Eos = Türk'sche Reizungsformen,

noch im Januar 1918 eine halbe Million. Ueber den fünften Fall (ebenfalls erfolgreich) berichtete Ch. Ehrenberg in Greifswald (siehe Deutsche med. Wochenschr. 1919. S. 558).

Fall 1. Siehe Tabelle I.

Fall 2. Wir sahen die Patientin am 14. 1. 1918 wieder. Sie sieht glänzend aus. Hatte seit dem letzten Besuch kein Nasenbluten, nur kleine Hautpetechien traten hin und wieder auf. Die Menses dauern nur 3 Tage, ausser dem gelegentlichen Stechen in der linken Seite beim Atmen (infolge von Adhäsionen im Operationsbereich?) keine Beschwerden. Die Anämie war vollkommen verschwunden, trotz Aussetzens der Eisenmedikation. Nach Stauung in der Ellenbeuge nur vereinzelt kleinste Petechien. Körpergewicht 70 kg.

4. 6. 1918: Pat. hat vor 3 Wochen geheiratet, fühlt sich vollkommen wohl; ver-

belle I.

Ma		Mono		T	Retr.	Bemerkungen
absol.	pCt.	absol.	pCt.			
—	—	350	5,3	136 000	+++	1 My; Körpergewicht 63 kg.
50	0,8	360	5,3	118 000	+++	In der Zählkammer ein nierenförmig. Chromatingebilde, 4 mal so gross wie ein N; höchstwahrscheinlich ein Megakaryozytenkern.
20	0,3	520	6,7	131 000	+++	—
80	1,0	310	4,0	136 000	+++	1 Rf; 1 My; Jollykörperchen 3300.
70	1,0	340	5,0	183 000	+++	Rf 20 (0,3 pCt.).
60	0,7	440	5,0	123 000	+++	Otitis externa diffusa, vor einigen Tagen begonnen.
40	0,7	480	7,7	110 000	+++	—
70	1,7	430	10,0	90 000	++	Vor 1 Monat Grippe ohne Blutungen; Jollykörperch. 600.
—	—	—	—	101 000	+++	
120	1,7	410	6,0	173 000	+++	

belle II.

130	1,3	1030	10,7	12 800	+	Rf 30 (0,3); Endothel. 100 (1,0); Jollykörperch. etwa 4500.
180	1,7	1090	10,3	9 000	+	—
90	0,7	1430	10,7	13 400	++	1 Nobl; 1 Rf; Jollykörperchen etwa 1400.
80	0,5	1560	10,0	12 800	+	Gravid!

belle III.

150	1,0	1060	7,3	6 400	Minimal	—
150	1,0	1600	10,7	9 200	—	Jollykörperchen etwa 1800; Befund am Nachmittag.
30	0,3	910	8,0	3 200	0	—
40	0,3	580	4,7	4 100	0	Rf 120 (1,0).
100	0,7	1560	11,0	3 400	Minimal	Jollykörperchen etwa 7000.
70	0,7	590	5,7	3 900	„	Jollykörperchen etwa 6500.
80	0,7	630	5,2	2 000	„	—
vorhanden		1820	15,3	700	0	Grippe!
—	—	890	11,3	11 000	+	Rf 2,3 pCt. (180); ein Megakaryozytenteil.
70	0,7	950	9,0	3 500	Minimal	—

belle IV.

—	—	720	10,7	7 000	+	—
80	0,7	590	7,7	6 600	++	Nobl; zweikernige Endothelzelle.
20	0,3	680	8,7	4 400	0	—

Eosinophile, Ma = Mastzellen, Mono = Monozyten, My = Myelozyten, Nobl = Normoblasten, Rf =
T = Thrombozyten.

richtet jegliche Hausarbeit, auch die schwerste (wie Fussbodenwaschen). Immer kleine Petechien und Ekchymosen auf beiden Armen, sonst nirgends am Körper. Häufig geringes Nasenbluten: einige Tropfen, sofort aufhörend. Periode sehr gering, aber 5—6 Tage lang seit 3 Monaten. Am linken Arm fünfkronengrosse Ekchymose, verstreute Petechien nur auf den Armen. Körpergewicht 67 kg.

11. 11. 1918: Die Pat. fühlte sich immer sehr wohl, trotzdem sie sehr viel gearbeitet hat. Nur sehr selten beim Schneuzen etwas blutig tingiertes Sekret. Menses höchstens 4 Tage lang. Manchmal Stechen in der Milzgegend. Vor einiger Zeit Grippe durchgemacht; dabei keine stärkeren Blutungen. Stauungsversuch nur sehr schwach positiv.

28. 4. 1919: Sehr selten Petechien. Seit 2 Monaten gravid. Gewicht 69,2 kg.

Blutbefunde siehe Tabelle II.

Fall **3.** 11. 4. 1918: Pat. kommt wegen Fiebers und Hustens in die Klinik. Sie hat bisher nie Nasenbluten gehabt seit der Operation, nur grössere und kleinere Petechien treten immer wieder auf. Seit 2 Tagen sind die Lippen mit Blutborken bedeckt. Beiderseits am Hals finden sich deutlich geschwollene Drüsen: eine bohnengrosse weiche links und mehrere erbsengrosse beiderseits. In axilla und in inguine keine Drüsen. Lunge o. B. Nach Inhalieren von Kochsalzlösung hört der Husten auf.

28. 5. 1918: War in den letzten beiden Wochen in einem Erholungsheim und bekam daselbst ziemlich oft, jedoch wenig andauerndes, Nasenbluten. Wegen Zahnschmerzen wurde ihr ein Zahn extrahiert; es trat eine starke, den ganzen Tag trotz mehrfacher Tamponade anhaltende Blutung auf. Befund: Der ganze Mundboden ist von einer Hämorrhagie eingenommen.

Ende Juli 1918: Eines Tages kommt Pat. mit sehr heftigem Nasenbluten, so dass Tamponade von vorne notwendig wurde.

Anfang Oktober 1918 machte Pat. eine Grippe durch. Schmerzen am ganzen Körper, Husten, Schnupfen, Kälte- und Hitzefühl, Kratzen im Halse. Am 3. 10. früh etwas Zahnfleischbluten, in der nächsten Nacht sehr starkes Nasenbluten. Abklingen des Fiebers. Befund: Lunge o. B. Drüsen an beiden Halsseiten wieder gewachsen bis grossbohnengross, auch linke Kubitaldrüse deutlich vergrössert. Inguinaldrüsen nicht vergrössert. Harn ohne Befund. Geringe Temperatursteigerungen bis 37,8.

Unter dem Einfluss der Grippe traten in den nächsten Tagen sehr häufig Nasen- und Zahnfleischbluten auf. Ganz entsprechend sanken die Blutplättchen auf 700, einen Wert, den sie seit der Operation nicht erreicht hatten. Erst am 6. 10 hörten die Blutungen vollkommen auf, ganz parallel mit einem relativ starken Anstieg der Blutplättchen auf 11000.

Anfang Januar 1919: Pat. fühlt sich vollkommen wohl, hatte seit der Grippe kein Nasenbluten mehr, nur wenig Petechien. Ebenso bis Juni 1919.

Blutbefunde siehe Tabelle III.

Fall **4.** Unsere ursprüngliche Diagnose bestätigte sich vollkommen. Es handelt sich um einen leichteren Fall von thrombolytischer Purpura, wie der weitere Verlauf zeigt.

19. 1. 1918: Verstreut Petechien, Milz zwei Querfinger unter dem Rippenbogen.

18. 5. 1918: Pat. fühlte sich die Zeit über ganz wohl, manchmal Zahnfleischbluten; nach einem Messerschnitt aus der Wunde sehr starkes Bluten. Befund: Reichlichst Purpuraflecken bis linsengross, Milz idem.

Anfang August liess Pat. sich einen Zahn ziehen: einen Tag lang Bluten aus der Wunde trotz Tamponade.

Anfang Januar 1919 ergibt die Nachuntersuchung nichts Neues. Ebenso Juni 1919.

Blutbefunde siehe Tabelle IV.

XII.

Bemerkungen zu der Arbeit von Werner Lipschitz: Fehlerquellen bei Untersuchungen von Nieren- und Stoffwechselkranken.

(Diese Zeitschrift, Bd. 86, S. 375.)

Von

Prof. **Schlayer**-München, zurzeit Stuttgart.

Erst jetzt kamen mir die Ausführungen von Lipschitz zu Gesicht. Mit Rücksicht auf den Papiermangel nur einige kurze Bemerkungen dazu:

Lipschitz hat bei der Deutung von Nierenfunktionsprüfungen (Belastungsversuch nach Volhard und Nierenprobemahlzeiten nach Schlayer-Hedinger) Schwierigkeiten. Er kommt deshalb zu der Schlussfrage: „Ist die Krankheit des Patienten oder die Exaktheit der Methoden das Fraglichere von beiden?"

Mit der Formulierung dieser Frage ist auch der Grund seiner Schwierigkeiten klargelegt. Wer erwartet, dass die angegebenen Methoden „exakt" seien, muss von vornherein enttäuscht werden. In dem Sinne, wie wir sonst eine Methode als exakt bezeichnen, können sie das selbstverständlich niemals sein; die einfache Ueberlegung sagt dies jedem physiologisch Denkenden. Dazu sind ihre Ergebnisse von zu vielen Einflüssen abhängig, auf die sowohl Volhard wie ich nachdrücklich und oft genug hingewiesen haben. Dass ihre Verwertung nur unter sorgfältiger Berücksichtigung und in engem Kontakt mit dem Gesamtbefunde möglich ist, dass sie mit vorsichtiger Abwägung geschehen muss, ist ebenso klar, und ist ebenso oft gesagt worden. — Daraus erklärt sich auch der scheinbare Widerspruch, den Lipschitz zwischen meiner Bewertung der Nierenprobemahlzeit in der Arbeit mit Hedinger und in der mit Beckmann zu finden meint. In dem einen Fall handelte es sich um Untersuchungen an Kranken aller Art (auch Nierenkranken), in dem anderen dagegen nur um nierenkranke Heeresangehörige; dass bei diesen letzteren, also unzweifelhaften Nierenkranken, ein positiver Ausfall der Probemahlzeit höher bewertet werden muss als bei Menschen, die keinerlei Erscheinungen von seiten der Nieren aufweisen, ist eine Selbstverständlichkeit. Die Begleitumstände sind auch hier, wie so unendlich oft in der inneren Medizin, entscheidend für die Bewertung des Ergebnisses einer Methode. Ein Herzgeräusch, eine Spitzendämpfung, eine

Albuminurie bekommen erst durch die begleitenden Befunde ihr Gewicht und ihre Deutung. Ebenso auch die Ergebnisse der genannten Nierenprüfungsmethoden. Auch hier wird leider neuerdings eine Ueberspannung der Methoden versucht, welche ihnen ihrem Wesen nach fremd sein muss. Zweifel erweckender Ausfall kommt vor; dann ist ein naheliegendes Mittel, die Probe zu wiederholen.

Sollen wir wegen dieser Schwierigkeiten die Proben aufgeben? Das würde heissen, dass wir auch die Lungenspitzenperkussion und die Herzperkussion und noch vieles andere aufgeben müssten; denn auch ihre Ergebnisse sind vieldeutig, weil ihre Grundbedingungen gerade so vielfachen Einflüssen unterliegen, die nicht vom Herzen und nicht von den Lungen ausgehen, wie die der Nierenprüfungen solchen, die nicht oder nur indirekt von der Niere ausgehen.

Druckfehlerberichtigungen.

In der Arbeit W. Löffler: „Ueber das Verhalten des Gaswechsels beim Diabetes", Bd. 87, H. 5 u. 6 dieser Zeitschr., findet sich in der Zusammenfassung ein sinnstörender Druckfehler. Es soll am Schluss des vorletzten Abschnittes richtig heissen: „Durch Kohlehydratzufuhr, die auf jeden zweiten Tag beschränkt wurde, liess sich eine etwas bessere Verwertung erzielen."

In der Arbeit H. Zondek: „Untersuchungen über die Arbeit der kranken Niere", Bd. 87, H. 5 u. 6 dieser Zeitschr., ist auf S. 361 im Kapitel „Zusammensetzung der Oedemflüssigkeit" ein Irrtum unterlaufen, indem die Werte für MgO statt für $Mg_2P_2O_7$ angegeben worden sind. Auf MgO umgerechnet liegen die Werte nicht zwischen 30 u. 70 mg, sondern zwischen 5,45 und 12,73 mg auf 100 ccm Blut berechnet. In dem Falle von schwerster Amyloidniere beträgt der Wert für MgO danach nicht 138, sondern 25,09 mg. In meiner Arbeit: „Das Kriegsödem" (Berliner klin. Wochenschr. 1917, Nr. 36), in welcher ein Teil der Magnesiumwerte in der Oedemflüssigkeit bereits mitgeteilt war, waren die Zahlen übrigens richtig angegeben.

Infolge der Papier- und Druckernöte der letzten Monate ist die Zahl der Manuskripte, die auf Abdruck warten, auf etwa 70 angestiegen. Ich bitte daher die Herren Autoren freundlichst Geduld üben zu wollen. Ebenso bitte ich die Herren, welche Manuskripte einsenden, auf die Verhältnisse Rücksicht nehmen und sich möglichster Kürze befleissigen zu wollen, Tafeln, Tabellen und Krankengeschichten nur dann beizufügen, wenn sie zum Verständnis wirklich unentbehrlich sind.

His.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

XIII.

Aus der medizinischen Klinik zu Strassburg i. E.
(Direktor: Prof. Dr. Erich Meyer).

Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung des Blutbildes bei myeloider Leukämie durch galvanischen Schwachstrom und Röntgenstrahlen.

Von

Dr. **Richard Seyderhelm**, und **Ernst Kratzeisen**,
Assistenzarzt der Klinik. z Zt. Assistent am pathol.-anat. Institut.

(Mit 2 Kurven im Text.)

Infolge der noch heute bestehenden völligen Unkenntnis über die Aetiologie der Leukämien war von jeher die Möglichkeit einer kausalen Behandlung ausgeschlossen. Die Therapie musste ausschliesslich symptomatisch bleiben und war vornehmlich darauf gerichtet, die im Vordergrund der Erkrankung stehende quantitative und qualitative Veränderung des weissen Blutbildes der Norm zu nähern. Trotz der unzweifelhaften Erfolge, die sich neuerdings u. a. mit Thorium und Benzol erzielen liessen, steht noch heute die Bestrahlungstherapie der Leukämie an erster Stelle. Es gibt kein Mittel, das so wie die Röntgenstrahlen imstande wäre, den Prozess wenigstens für einige Zeit aufzuhalten und dabei das subjektive Befinden der Kranken sehr wesentlich zu bessern.

Neuere Untersuchungen des Einen von uns in Gemeinschaft mit O. Veraguth [Zürich[1])] lieferten zum ersten Mal den Nachweis, dass auch der elektrische Schwachstrom bei geeigneter Applikation einen der Röntgenstrahlenwirkung analog erscheinenden Einfluss auf das weisse Blutbild des myeloiden Leukämikers ausübt. Insbesondere die l. c. angeführte Krankengeschichte des Falles 14, eines kürzlich verstorbenen, bekannten Chirurgen (v. Ca.) zeigt, wie unter der Einwirkung des elektrischen Schwachstroms die Leukozyten während der $^1/_4$—$^1/_2$ stündigen Sitzungen rapide Verminderungen, bis um 61000 Zellen pro Kubikmillimeter, erfahren. Im Zusammenhang mit der Tatsache, dass unter dieser Behandlung auch die Milz eine Verkleinerung und das Allgemeinbefinden eine Besserung erfuhr, wurden diese gesetzmässig auftretenden Leukozytenstürze mit einiger Wahrscheinlichkeit mit der analogen Wirkung der Röntgenstrahlen in Vergleich gesetzt.

Zweck des Folgenden war, diese Wirkung des elektrischen Schwachstromes an weiteren Fällen von myeloider Leukämie nachzuprüfen und an ein und demselben Falle Einwirkung des elektrischen Stromes und Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das weisse Blutbild vergleichend zu untersuchen.

1) O. Veraguth und R. Seyderhelm, Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 40, 41 und 48; 1914. Nr. 6.

Zur Verfügung standen 2 Fälle von myeloider Leukämie, die vorher einer Strahlentherapie noch nicht unterzogen worden waren.

Die Technik war im wesentlichen die, dass ein galvanischer Strom von 250 Volt und 50—150 M.A. mittels zweier etwa 30 · 50 ″ qcm grosser Elektroden, die auf den oberen Teil des Rückens und auf das Abdomen gelegt waren, durch den Rumpf geleitet wurde. Die Elektroden waren, um ein gleichmässiges Anliegen auf der Haut zu erzielen, aus nebeneinander auf dicken Wollstoff aufgenähten Metalllitzen angefertigt und wurden jedesmal mit warmem, salzhaltigem Wasser angefeuchtet. Die Röntgenbestrahlungen [durch Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Weil[1])] wurden mit Müller-Wasserkühlröhren und Induktor ausgeführt, bei einer Röhrenhärte von 9 Wehnelt, 24 cm Fokal-Hautdistanz und unter Anwendung eines Aluminiumfilters von 2 mm. Es wurden 3 Milzfelder bestrahlt. Die jeweiligen Einzeldosierungen gehen aus den Tabellen I und II hervor.

Die Zählungen geschahen in der üblichen Weise mit aus dem Ohrläppchen entnommenen Blute. Sie wurden unmittelbar vor und nach der Strompassage bzw. Bestrahlung vorgenommen. Zur Differenzierung der weissen Blutkörperchen wurden in den mit May-Grünwald gefärbten Ausstrich-Präparaten stets 400—500 Zellen ausgezählt.

Fall I. 60 jährige Frau A. G. Familienanamnese belanglos. Keine früheren Krankheiten. 1913 Sturz aus 2 m Höhe. Rippenfraktur. 7 Wochen Bettruhe. In der folgenden Zeit Schwindelgefühl im Kopf, leichte Ermüdbarkeit. Pat. fühlt eine Geschwulst im Leib unterhalb des linken Rippenbogens, die keine Schmerzen verursacht. Pat. verrichtete ihre Arbeit als Putzfrau trotz Zunahme der Geschwulst weiter. Wegen eines Mastdarm-Vorfalls suchte sie Juni 1915 die Medizinische Klinik auf.

Hier ergibt die Blutuntersuchung das Bestehen einer myeloiden Leukämie. Allgemeinzustand schlecht, Abmagerung, Blässe. Keine Drüsenschwellungen. Kopf und Hals ohne Besonderheit. Brustkorb mässig gewölbt, gute Ausdehnungsfähigkeit bei der Atmung. Lungengrenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Keine abnorme Schalldämpfung über den Lungen, Atemgeräusch vesikulär, ohne Nebengeräusche. Kein Husten, kein Auswurf. Herz: Spitzenstoss im IV. Interkostalraum. Herzgrösse normal. Töne leise, kein Geräusch. II. Pulmonalton = II. Aortenton. Puls 80—90 pro Minute, regelmässig. Blutdruck 120 : 80 mm Hg (Riva-Rocci). Leib: Bauchdecken gespannt, Haut glänzend, Hautvenen in den unteren Partien stark gefüllt. Kein Aszites. Leber überragt zwei Querfinger den Rippenbogen, Rand scharf, nicht wesentlich druckempfindlich. Derber Milztumor, unterhalb des linken Rippenbogens in der Mamillarlinie 18 cm abwärts reichend, medial bis zum Nabel ausgedehnt, Oberfläche leicht unregelmässig, Rand an vereinzelten Stellen eingekerbt, keine Druckempfindlichkeit. Im Urin keine krankhaften Bestandteile, Aldehydreaktion, bei Zimmertemperatur 0, beim Erwärmen schwach positiv. Reponibler Rektumprolaps mässigen Grades. Extremitäten und Nervensystem ohne Besonderheiten.

Die erste Blutuntersuchung ergab: Hämoglobin 68 pCt., Erythrozyten 3840000, Leukozyten 290000 pro Kubikmillimeter, und zwar polymorphkernige 35,3 pCt., Lymphozyten 3,4 pCt., Myelozyten 15 pCt., Myeloblasten 26 pCt., Eosinophile 8,4 pCt., Mastzellen 11,2 pCt. (Erythroblasten 0,7 pCt.).

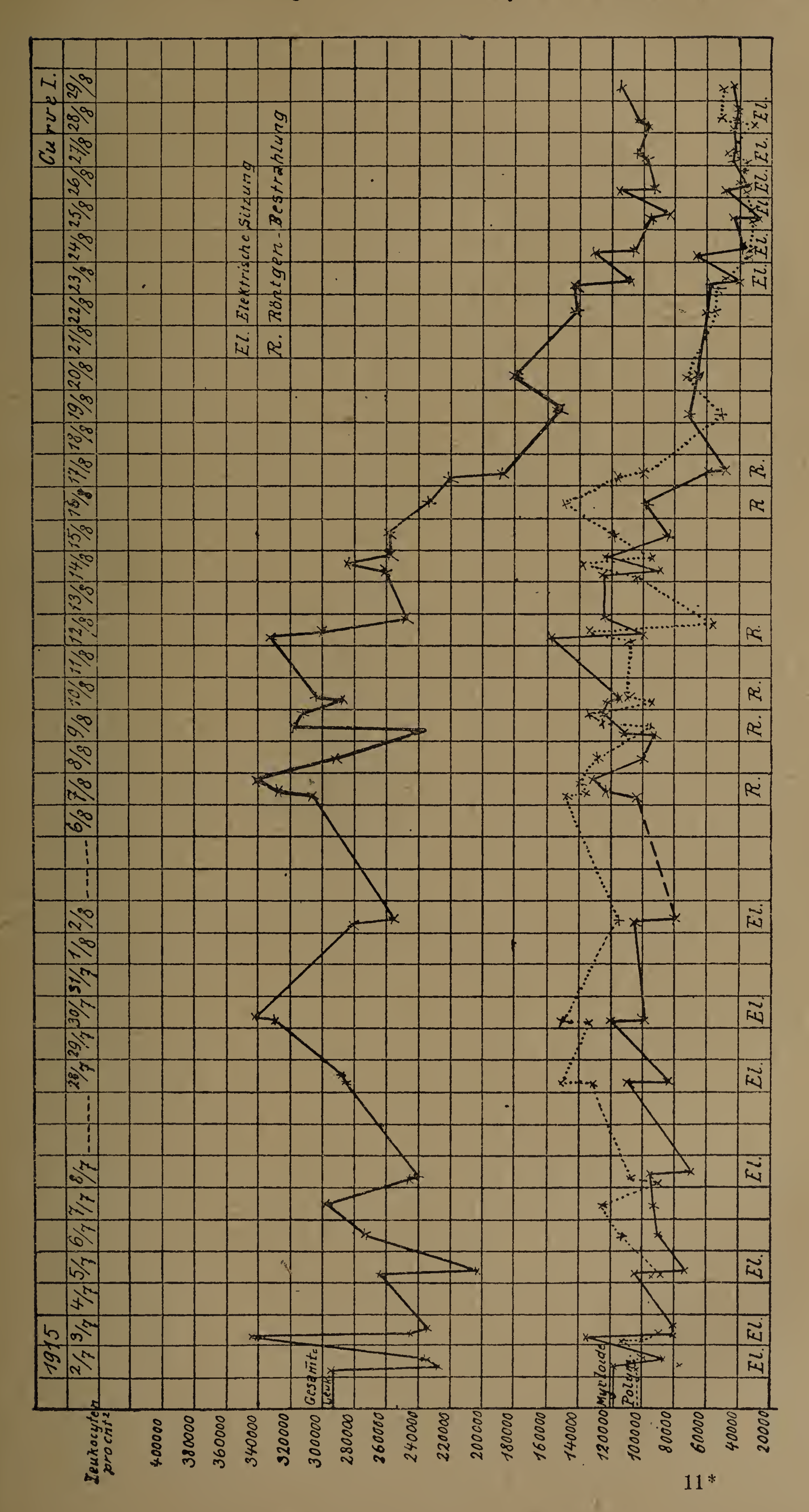
Die Behandlung der Patientin zerfiel in 3 Perioden:

I. vom 2. 7. bis 2. 8. 1915: 7 galvanische Packungen,
II. „ 7. 8. „ 17. 8. 1915: 6 Röntgenbestrahlungen,
III. „ 23. 8. „ 28. 8. 1915: 6 galvanische Packungen.

Der Einfluss dieser Behandlung auf die einzelnen Komponenten des weissen Blutbildes erhellt aus der Tabelle I und der dazugehörigen Kurve I.

---

1) Herrn Priv-Doz. Dr. Alfred Weil sowie der Röntgen-Assistentin Fräulein E. Meyer danken wir auch an dieser Stelle bestens für ihre Unterstützung.


Curve I.
1915
El. Elektrische Sitzung
R. Röntgen-Bestrahlung
Leukocyten procmm
400000
380000
360000
340000
320000
300000
280000
260000
240000
220000
200000
180000
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
Gesamt-Leuk.
Myeloide
Polyn.

Ta-

Datum 1915	Behandlung	Zeit der Blutentnahme	Gesamtzahl der Leukozyten	Polymorphkernige pCt.	Polymorphkernige absolut pro cmm
				I. Periode	
2. 7.	15 Min. galvan. Strom, 40—50 M.A.	Vor der Sitzung	290 000	35,3	102 370
		5 Min. nach Beginn	228 000	46,0	104 880
		Direkt nach der Sitzung	236 000	42,7	100 064
3. 7.	30 Min. galvan. Strom, 40—50 M.A.	Vor der Sitzung	342 000	33.0	112 860
		12 Min. nach Beginn	244 000	36,4	100 190
		Direkt nach der Sitzung	233 000	43,0	88 816
5. 7.	45 Min. galvan. Strom, 40—50 M.A.	Vor der Sitzung	264 000	35,7	94 248
		15 Min. nach Beginn	205 000	43,6	89 380
6. 7.	—	—	272 000	42,0	114 240
7. 7.	—	—	298 000	42,0	125 160
8. 7.	35 Min. galvanischer Strom, 30 M.A.	Vor der Sitzung	245 000	37,2	91 405
		Direkt nach der Sitzung	240 000	44,8	107 520
28. 7.	30 Min. galvanischer Strom, 30 M.A.	Vor der Sitzung	284 000	46,0	130 640
		Direkt nach der Sitzung	286 000	51,0	145 860
30. 7.	do.	Vor der Sitzung	329 000	40,7	133 903
		Direkt nach der Sitzung	340 000	43,6	148 230
2. 8.	do.	Vor der Sitzung	280 000	41,3	115 640
		Direkt nach der Sitzung	253 600	45,0	114 120
				II. Periode	
7. 8.	Röntgen-Sitzung, 1½ Holzknecht*), 1 M.A., I. Feld (15 Min.)	Vor der Sitzung	316 000	47.0	148 520
		Direkt nach der Sitzung	327 000	41,3	135 051
		6 Std. nach der Sitzung	340 000	41,0	139 400
8. 8.	—	—	291 000	44,0	128 040
9. 8.	Röntgen-Sitzung, 1¾ Holzknecht, 1 M.A., I. Feld	Vor der Sitzung	235 000	40,0	94 000
		Nach der Sitzung	318 000	39,3	124 974
		6 Std. nach der Sitzung	312 000	42,7	133 224
10. 8.	do.	Vor der Sitzung	285 000	33,0	94 050
		Nach der Sitzung	304 800	36,4	110 947
12. 8.	Röntgen-Sitzung, 2½ Holzknecht, 1 M.A., II. Feld	Vor der Sitzung	332 000	31,7	105 244
		Nach der Sitzung	300 000	44,0	132 000
		6 Std. nach der Sitzung	245 000	23,3	57 085
14. 8.	Röntgen-Sitzung, 2½ Holzknecht, 2 M.A., II. Feld	Vor der Sitzung	260 000	40,8	106 080
		Direkt nach der Sitzung	284 000	48,7	138 308
		6 Std. nach der Sitzung	258 000	36,7	94 686
15. 8.	—	—	258 000	46,0	118 680
16. 8.	Röntgen-Sitzung, 2½ Holzknecht, 2½ M.A., III. Feld	Direkt nach der Sitzung	232 000	45,2	149 400
17. 8.	Röntgen-Sitzung, 2½ Holzknecht, 2 M.A., III. Feld	Vor der Sitzung	220 000	53,0	116 600
		Direkt nach der Sitzung	188 000	53,0	99 640
19. 8.	—	—	150 000	34,3	51 450
20. 8.	—	—	180 000	40,6	73 080
22. 8.	—	—	140 400	39,0	54 756
				III. Period[e]	
23. 8.	30 Min. galvan. Strom, 40—50 M.A.	Vor der Sitzung	142 400	39,3	55 963
		Direkt nach der Sitzung	108 600	43,6	47 350
24. 8.	do.	Vor der Sitzung	130 000	26,0	33 800
		Direkt nach der Sitzung	106 000	35,3	37 418
25. 8.	do.	Vor der Sitzung	96 000	32,4	31 104
		Direkt nach der Sitzung	82 000	38,0	31 160
26. 8.	do.	Vor der Sitzung	114 000	32,0	36 480
		Direkt nach der Sitzung	92 000	42,4	39 008
27. 8.	do.	Vor der Sitzung	98 000	37,0	36 260
		Direkt nach der Sitzung	101 800	43,0	43 774
28. 8.	do.	Vor der Sitzung	96 000	30,0	28 800
		Direkt nach der Sitzung	102 000	51,0	52 020
29. 8.	—	—	114 000	42,0	47 880

*) Mit Rücksicht auf den Allgemeinzustand der Patientin wurde in diesem Falle ein

belle I.

Myeloidzellen pCt.	Myeloidzellen absolut pro cmm	Lymphozyten pCt.	Lymphozyten absolut pro cmm	Eosinophile pCt.	Eosinophile absolut pro cmm	Basophile pCt.	Basophile absolut pro cmm	Erythroblasten pCt.	Erythroblasten absolut pro cmm
(7 elektrische Sitzungen).									
41,0	118 900	3,4	9 860	8,4	24 360	11,2	32 480	0,7	2 030
34,2	77 976	3,3	7 524	6,0	13 680	8,2	18 696	2,3	5 244
36,4	85 904	2,7	6 372	9,8	23 128	6,7	15 812	2,0	4 720
40,0	136 800	4,0	13 680	11,0	37 620	10,5	35 910	1,5	5 130
33,0	80 510	6,7	16 348	11,6	28 304	9,6	23 434	2,7	6 588
34,5	80 385	8,2	19 106	7,0	16 310	5,3	12 349	2.0	4 660
39,6	104 544	6,7	17 688	9,7	25 608	6,6	17 424	1,7	4 488
35,4	72 570	5,4	11 070	7,3	14 965	6,0	12 300	2,3	4 715
33,3	90 304	4,3	11 696	11,8	32 096	7,7	20 944	1,0	2 720
31,4	93 572	5,7	16 986	9,6	28 608	10,0	29 800	1,3	3 834
38,5	94 325	5,0	12 250	8,0	19 600	9,3	22 520	2,0	4 900
29,0	69 600	4,0	9 600	11,5	27 600	8,0	19 200	2,7	6 480
38,5	109 908	4,4	12 496	6,6	18 744	2,6	7 384	2,6	4 828
29,0	82 940	3,5	10 010	10,0	28 600	3,0	8 480	3,0	10 010
36,7	120 743	4,4	14 476	9,6	31 584	7,0	23 030	1,6	5 264
29,3	99 620	4,0	13 600	8,4	28 560	12,4	42 160	2,3	7 830
37,5	105 000	5,0	14 000	9,7	27 160	6,0	16 808	0,5	1 400
31,0	78 616	6,0	15 216	4,7	11 919	11,6	29 418	1,7	4 311
(6 Röntgenbestrahlungen).									
36,3	114 708	5,7	18 012	7,4	23 384	2,6	8 216	1,0	3 160
37,4	122 298	5,7	18 639	10,3	33 681	2,7	8 829	2,6	8 502
39,0	132 690	6,7	22 780	7,6	25 840	5,0	17 000	0,7	2 380
34,7	100 977	7,6	22 116	3,0	8 730	9,0	26 190	1,7	4 947
39,3	92 355	5,7	13 395	6,3	14 805	4,7	11 045	4,0	9 400
35,0	111 300	6,0	19 080	7,0	22 260	11,0	34 980	1,7	5 406
41,3	128 856	4,7	14 664	3,3	10 296	5,3	16 536	2,7	8 424
42.5	121 125	5,5	15 675	7,3	20 805	9,7	27 645	2,0	5 700
38,0	115 824	6,3	19 203	7,0	21 336	10,0	30 480	2,3	7 010
47,3	157 036	5,7	18 924	8,0	26 560	5,7	18 924	1,6	5 312
33,0	99 000	4,4	13 200	10,0	30 000	6,6	19 800	2,0	6 000
51,0	124 950	5,7	13 965	8,3	20 335	9,3	22 785	2,4	5 880
47,2	122 720	2,8	7 280	2,2	5 720	4,8	12 480	2,2	5 720
31,6	89 744	3,7	10 508	6,6	18 744	8,0	22 720	1,4	3 976
47,3	122 034	3,3	8 514	3,7	9 546	7,0	18 060	2,0	5 160
32,7	84 366	4,0	10 320	7,0	18 060	9,3	23 994	1,0	2 580
29,7	98 604	8,0	26 560	8,0	26 560	9,3	30 876	0,0	—
26,3	57 860	5,0	11 000	4,7	10 340	9,7	21 340	1,3	2 860
26,4	49 632	5,0	9 400	4,6	8 648	9,7	18 236	1,3	2 444
47,4	71 100	3,3	4 950	5,4	8 100	8,0	12 000	1,6	2 400
37,4	67 320	5,7	10 260	7,0	12 600	8,6	15 480	0,7	1 260
39,0	60 372	2,4	3 369	3,6	5 055	10,4	14 602	1,6	2 246
(6 elektrische Sitzungen).									
41,4	58 954	3,3	4 699	4,0	5 696	11,0	15 664	1,0	1 424
37,4	40 616	5,4	5 864	5,6	6 082	7,3	7 928	0,7	7 602
50,7	65 910	8,3	10 790	3,4	4 420	6,6	8 580	5,0	6 500
36,6	38 796	6,0	6 360	5,7	6 042	12,0	12 720	4,4	4 664
44,0	42 240	3,4	3 264	3,3	3 168	13,3	12 768	3,6	3 456
35,0	28 700	8,7	7 134	4,0	3 280	13,3	10 906	1,0	820
44,0	50 160	3,3	3 762	5,0	5 700	13,3	15 162	2,4	2 736
38,3	35 236	5,3	4 876	3,0	2 760	6,6	6 072	4,4	4 048
45,0	44 100	4,7	4 606	4,0	3 920	8,3	8 134	1,0	980
41,4	42 145	2,3	2 341	5,0	5 090	7,6	7 738	0,7	712
46,7	44 832	4,0	3 840	4,6	4 416	8,4	8 064	6,3	6 048
41,0	41 820	3,0	3 060	2,5	2 550	1,5	1 530	1,0	1 020
39,0	44 460	3,6	4 104	4,0	4 560	9,0	10 260	2,4	2 736

Erythemdosis auf mehrere Sitzungen verteilt.

In der ersten Periode der galvanischen Packungen erfolgen, wie aus der obigen Tabelle I und Kurve I hervorgeht, jeweilig während der einzelnen elektrischen Durchströmungen rapide Stürze der Gesamtleukozyten, anfangs um beträchtliche Werte (— 62000, — 109000, — 59000 pro Kubikmillimeter). In den nächsten 4 Packungen bleibt die Gesamtleukozytenzahl nahezu konstant: — 5000, + 2000, + 1000, bei der 7. Sitzung erneuter Sturz um 27000 pro Kubikmillimeter. Die Auszählung der einzelnen weissen Blutkörperchenarten ergibt, dass es während sämtlicher elektrischer Sitzungen zu einem Sturz der myeloiden Zellen kommt (um — 41000, — 56000, — 32000, — 25000, — 27000, — 21000, — 27000 pro Kubikmillimeter), dass gleichzeitig die eosinophilen und basophilen Zellen (unreife, myeloide + reife Formen) ebenfalls beträchtliche Verminderungen erfahren, dass hingegen die Zahl der neutrophilen, polymorphkernigen Leukozyten nahezu auf dem gleichen Niveau bleibt, in der Mehrzahl der Sitzungen eine geringe Vermehrung (+ 16000, + 15000, + 15000), z. T. eine geringe Verminderung (— 2000, — 5000, — 1000 pro Kubikmillimeter) erfährt. Auf der Kurve wird dieses verschiedene Verhalten der polymorphkernigen und der myeloiden Zellen durch die Divergenz der Richtungen besonders deutlich. In den 24 bis 3 mal 24 stündigen Intervallen zwischen den einzelnen elektrischen Sitzungen ändern sich die Leukozytenwerte in der Weise, dass das während der einzelnen Sitzung erzielte Niveau nicht erhalten bleibt, sondern eine unregelmässige Steigerung bzw. Verminderung erfährt (cf. Kurve 1). Hierbei kommt es nicht zu einer bleibenden Verminderung der Leukozytenwerte gegenüber dem ursprünglichen Ausgangswert.

Charakteristisch ist demnach für die unter dem Einfluss des galvanischen Schwachstroms eingetretenen Veränderungen des weissen Blutbildes, dass sie in kürzester Zeit, schon während der 15—30 Minuten dauernden Durchströmung erfolgt, und dass die myeloiden Zellen sich prinzipiell anders verhalten als die polymorphkernigen, d. h. eine mehr oder minder starke Verminderung erfahren, während die polymorphkernigen gleich bleiben, bzw. meistens eine geringe Vermehrung aufweisen.

In der hierauf folgenden Periode der Röntgenbestrahlungen erscheint der Einfluss des letzteren während der einzelnen Sitzungen weniger gross und weniger regelmässig: Die Gesamtzahl der Leukozyten erfährt teils eine Vermehrung (+ 11000, + 83000, + 24000), teils eine Verminderung (— 32000, — 32000 pro Kubikmillimeter). Die polymorphkernigen Zellen erfahren in 4 von 6 Sitzungen eine Vermehrung während der Röntgenbestrahlung (+ 30000, + 17000, + 27000, + 32000). Die myeloiden Zellen sinken hingegen in 4 von 6 Sitzungen um mehr oder minder beträchtliche Werte (— 6000, — 58000, — 33000, — 8000). Das Verhalten der Zellen in den Intervallen zwischen den einzelnen Bestrahlungen erscheint zunächst unregelmässig, im Anschluss an die beiden letzten Sitzungen kommt es dann zu einer dauernden Senkung. Der

während der 7. Sitzung erzielte „niedrige" Wert von 188000 Gesamtleukozyten fällt in den folgenden Tagen auch ohne neue Röntgenbestrahlungen weiter, nach 7 Tagen bleibt das Niveau auf etwa 140000 pro Kubikmillimeter konstant (22. 8. und 23. 8.).

Der Vergleich der ersten, d. h. elektrischen Periode mit der Röntgenperiode ergibt also als gemeinsames Verhalten der einzelnen Leukozytenformen in der Mehrzahl der Sitzungen ein Sinken der myeloiden Zellen und ein Steigen der polymorphkernigen, und zwar schon während der einzelnen Sitzungen. Im Gegensatz zur Beeinflussung des weissen Blutbildes durch den elektrischen Strom erweist sich jene durch die Röntgenstrahlen von einem gewissen Zeitpunkt ab als bleibend und führt sogar nach Aussetzung der Röntgenbestrahlungen zu einer weiteren Verminderung der Leukozytenwerte. Die beschriebene Wirkung des galvanischen Stroms erscheint als ein Analogon der Röntgenstrahlenwirkung bezüglich seiner Einwirkung auf das weisse Blutbild, klingt aber nach kurzer Zeit sofort wieder ab. Die Röntgenbestrahlung bewirkt im Gegensatz hierzu einen von einem gewissen Stadium ab fortbestehenden und weiter wirkenden Effekt.

In der III. Periode wurden der gleichen Patientin von Neuem 6 weitere elektrische Packungen verabreicht (cf. Tabelle und Kurve I). Auffallenderweise erweist sich jetzt in diesem Stadium das weisse Blutbild viel weniger beeinflussbar durch den galvanischen Strom als in der I. Periode. Die Gesamtzahl der Leukozyten fällt zunächst um geringe Werte während der ersten 4 Sitzungen (um — 34000, — 24000, — 14000, — 22000) und steigt in den nächsten Sitzungen um + 3000 und + 6000 pro Kubikmillimeter. Die polymorphkernigen und die myeloiden Zellen verhalten sich wiederum im wesentlichen einander entgegengesetzt, wenngleich auch hier die Ausschläge viel kleiner sind als während der ersten Periode. Die Polymorphkernigen steigen in den einzelnen Sitzungen um + 8000, + 4000, + 3000, + 7000, + 24000 pro Kubikmillimeter, die myeloiden Zellen erfahren hingegen Verminderungen, anfangs stärkeren Grades, dann immer kleiner werdend: um — 27000, — 14000, — 15000, — 2000, — 300 pro Kubikmillimeter. Auf der Kurve zeigt der Vergleich zwischen der I. und III. Periode diesen graduellen Unterschied in der Reaktionsverschiedenheit des weissen Blutbildes gegenüber dem galvanischen Strom besonders instruktiv. Es scheint so eine Art „Immunität" gegenüber dem galvanischen Strom eingetreten zu sein. Die Möglichkeit liegt nahe, dass diese relative Ueberempfindlichkeit durch die zwischengeschaltete Röntgenperiode bedingt ist. Die Untersuchungen bei einer weiteren Patientin werden zeigen (cf. unten), dass diese Erscheinung der Reaktionsverminderung gegenüber dem galvanischen Schwachstrom auch ohne Röntgenbestrahlung auftreten kann.

Ueber den weiteren Verlauf dieser myeloiden Leukämie sei zusätzlich bemerkt, dass die Frau im Laufe der folgenden zwei Jahre wiederholt Röntgenbestrahlungen ausgesetzt wurde, unter deren Einfluss die Leukozyten vorübergehend stärkere Senkungen erfuhren (bis 40000 pro Kubikmillimeter), und auch das subjektive Befinden, wenn auch vorübergehend, gebessert war. 1917 trat dann eine Tuberculosis pulmonum hinzu, im Verlauf deren sie am 1. 7. 1917 zum Exitus kam.

Es bot sich Gelegenheit, noch an einem weiteren, ebenfalls nicht vorbehandelten Falle von myeloider Leukämie den Einfluss von galvanischem Schwachstrom und Röntgenstrahlen auf das weisse Blutbild vergleichend zu untersuchen, und zwar an einem bereits vorgeschrittenen Falle mit besonders hohen Leukozytenzahlen:

Fall II. 46jährige Frau M. L. Familienanamnese belanglos. Zwei Schwangerschaften, beide Kinder gesund. Bald nach der zweiten Geburt (1912) bemerkte Pat. eine „Geschwulst" von etwa Faustgrösse im Leib unterhalb des linken Rippenbogens. Da sie keine Beschwerden fühlte, suchte sie keinen Arzt auf. Seit Ende 1914 glaubte sie eine Vergrösserung dieser Geschwulst wahrzunehmen, der Leib wurde dicker und die Bauchwand spannte sich. Sie fühlte sich jetzt matt und elend, musste ihre häusliche Arbeit einstellen. Der Appetit blieb gut, trotzdem nahm sie dann in $^1/_2$ Jahr 20 Pfund an Körpergewicht ab. Jetzt erst suchte sie — Juli 1915 — den Arzt auf, der die Diagnose auf „myeloide Leukämie" stellte. Aufnahme in die medizinische Klinik am 19. 7. 1915.

Allgemeinzustand stark reduziert, Abmagerung, Fettpolster fehlend. Haut blass, Schleimhäute wenig durchblutet. Keine Drüsenschwellungen. Kopf ohne Besonderheit. Hals: Geringe, gleichmässige Vergrösserung der Schilddrüse. Brustkorb wenig gewölbt, gute Ausdehnungsfähigkeit bei der Atmung. Lungengrenzen hochstehend, mässige Verschieblichkeit bei der Atmung. Keine abnorme Schalldämpfung, Atemgeräusch vesikulär, ohne Nebengeräusche. Kein Husten, kein Auswurf. Herz: Spitzenstoss im IV. Interkostalraum. Herzgrösse normal. Töne leise, systolisches Geräusch über allen Ostien. II. Aortenton > II. Pulmonalton. Puls 76 pro Minute, regelmässig. Blutdruck 115 mm Hg (Riva-Rocci). Leib stark aufgetrieben, Bauchdecken gespannt, keine Druckempfindlichkeit. Rektus-Diastase. Hautvenen in den unteren Partien stark gefüllt. Kein Aszites. Leber überragt um Handbreite den rechten Rippenbogen, nicht druckschmerzhaft. Die linke Bauchseite wird eingenommen durch einen derben Milztumor, der vom Rippenbogen bis zur Darmbeinschaufel und nach rechts vorn bis handbreit jenseits des Nabels sich erstreckt. Rand weist verschiedene Einkerbungen auf, Oberfläche glatt. Im Urin kein Eiweiss, kein Zucker, Aldehydreaktion bei Zimmertemperatur negativ, beim Erwärmen positiv. Extremitäten und Nervensystem ohne Besonderheiten.

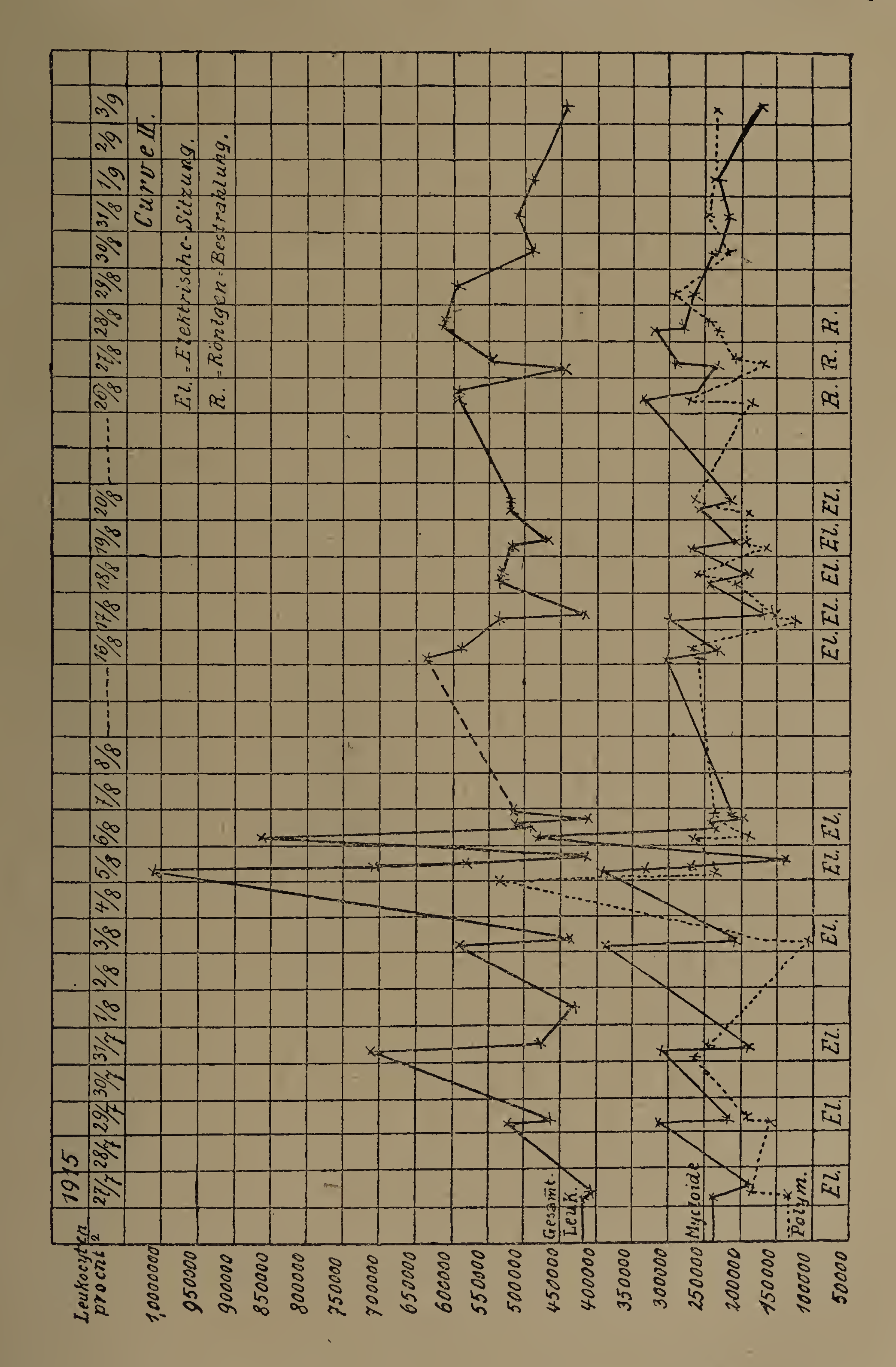
Die erste Blutuntersuchung ergab: Hämoglobin 44 pCt., Erythrozyten 2580000, Leukozyten 442000 pro Kubikmillimeter, und zwar polymorphkernige 31 pCt., Lymphozyten 2,7 pCt., Myelozyten 20 pCt., Myeloblasten 37 pCt., Eosinophile 5,6 pCt., Mastzellen 3 pCt., Erythroblasten 0,7 pCt.

Die Behandlung der Patientin zerfiel ebenfalls in 3 Perioden:

I. Vom 27. 7. bis 6. 8. 1915: 6 galvanische Packungen,
II. „ 16. 8. „ 20. 8. 1915: 5 „ „
III. „ 26. 8. „ 28. 8. 1915: 3 Röntgenbestrahlungen.

Der Einfluss der verschiedenen Behandlung, insbesondere des galvanischen Stromes auf das Verhalten des weissen Blutbildes geht aus der Tabelle II und der dazugehörigen Kurve II hervor.

In der I. Periode der galvanischen Packungen erfolgen, wie aus der Tabelle II und Kurve II erhellt, auch in diesem Falle während der einzelnen, 30—39 Minuten dauernden elektrischen Durchströmungen rapide



Stürze der Gesamtleukozyten, und zwar in steigendem Grade. Auffallend ist, dass es hier im Anschluss an die elektrischen Sitzungen zu einer mehr oder minder hochgradigen Vermehrung der Gesamtleukozyten im Blute kommt, wie wenn unter dem Einfluss des Stromes eine Aus-

Ta-

Datum 1915	Behandlung	Zeit der Blutentnahme	Gesamtzahl der Leukozyten	Polymorphkernige	
				pCt.	absolut pro cmm
				I.	Periode
27. 7.		Vor der Sitzung	419 000	31,0	129 890
	30 Min. galvanischer Strom, 40 M.A.	Direkt nach der Sitzung	406 000	45,6	185 136
29. 7.		Vor der Sitzung	545 600	28,7	156 587
	15 Min. galvan. Strom, 30—40 M.A.	Direkt nach der Sitzung	464 800	40,7	189 174
31. 7.		Vor der Sitzung	720 000	37,4	269 280
	30 Min. galvanischer Strom, 40 M.A.	Direkt nach der Sitzung	475 000	49,4	234 650
1. 8.	—	—	426 000	—	—
3. 8.		Vor der Sitzung	581 000	17,7	102 837
	70 Min. galvan. Strom, 30—40 M.A.	Direkt nach der Sitzung	432 000	40,7	175 824
5. 8.	60 Min. galvan. Strom, 40—50 M.A.	Vor der Sitzung	1 020 000	53,5	545 700
		Direkt nach der Sitzung	708 000	43,1	305 148
	nach 6 Std. nochmals	Vor der 2. Sitzung	578 000	39.3	227 154
	60 Min. galvanischer Strom, 50 M.A.	Direkt nach der 2. Sitzung	416 000	56,0	232 960
6. 8.		Vor der Sitzung	858 000	31,0	265 980
	75 Min. galvanischer Strom, 50 M.A.	Nach der Sitzung	488 000	37,0	180 560
	nach 2 Std. nochmals	Vor der 2. Sitzung	502 000	42,0	210 840
	75 Min. galvanischer Strom, 50 M.A.	Nach der 2. Sitzung	416 000	36,7	152 672
	nach weiteren 4 Std. nochmals	Vor der 3. Sitzung	484 000	45,8	221 672
	90 Min. galvanischer Strom, 50 M.A.	Nach der 3. Sitzung	516 000	46,0	238 280
				II.	Periode
16. 8.	30 Min. galvan. Strom, 40—50 M.A.	Vor der Sitzung	636 000	39,7	252 492
		Nach der Sitzung	580 000	47,0	272 600
17. 8.	45 Min. galvan. Strom, 40—50 M.A.	Vor der Sitzung	526 000	31,0	163 060
		Direkt nach der Sitzung	424 000	37,0	156 880
18. 8.	do.	Vor der Sitzung	530 000	40,4	214 120
		Direkt nach der Sitzung	528 000	50,0	264 000
19. 8.	45 Min. galvan. Strom, 10—20 M.A.	Vor der Sitzung	510 000	33,0	168 300
		Direkt nach der Sitzung	464 000	42,7	198 128
20. 8.	do.	Vor der Sitzung	520 000	36,7	190 840
		Direkt nach der Sitzung	522 000	49,7	259 434
				III.	Periode
26. 8.	10 Min. Röntgen-Sitzung, 1 ½ Holzknecht, 1—½ M.A., I. Feld.	Vor der Sitzung	590 000	31,7	187 030
		Direkt nach der Sitzung	592 000	45,8	271 136
27. 8.	15 Min. Röntgen-Sitzung, 2 Holzknecht, 1 M.A.	Vor der Sitzung	442 000	37,3	164 866
		Direkt nach der Sitzung	548 000	38,5	210 980
28. 8.	10 Min. Röntgen-Sitzung, 2 Holzknecht, 1—2 M.A.	Vor der Sitzung	612 000	37,3	228 276
		Direkt nach der Sitzung	608 000	46,0	241 984
29. 8.	—	—	592 000	47,4	280 608
30. 8.	—	—	486 000	44,7	217 242
31. 8.	—	—	502 000	49,6	248 992
1. 9.	—	—	486 000	46,7	226 962
3. 9.	—	—	442 000	51,7	228 514

schwemmung von weissen Zellen in die Blutbahn stattfände, es kommt hierbei zu einer Vermehrung der Zellen bis um 100 pCt. Je grösser diese Vermehrung im Anschluss an die letzte elektrische Sitzung war, umso stärker ist dann in der nächsten Sitzung der Sturz während der elektrischen Durchströmung. Die Kurve des weissen Blutbildes scheint so unter dem Einfluss dieser elektrischen Sitzungen als eine staffelförmige Aufeinanderfolge immer steiler und höher werdender Zacken; der höchsten

belle II.

Myeloidzellen		Lymphozyten		Eosinophile		Basophile		Erythroblasten	
pCt.	absolut pro cmm	pCt.	absolut pro cmm	pCt.	absolut pro cmm	pCt.	absolut pro cmm	pCt.	absolut pro cmm
(6 elektrische Sitzungen).									
57,3	238 830	2,7	11 313	5,6	23 464	3,0	12 570	0,7	2 933
45,6	185 136	3,4	13 804	1,0	4 060	3,4	13 804	1,0	4 060
58,6	319 722	2,4	13 094	6,6	36 010	3,3	18 005	0,4	2 182
46,6	216 597	3,4	15 803	7,0	32 536	2,0	9 296	0,3	1 394
43,7	314 640	2,0	14 400	11,3	81 360	4,0	28 800	1,6	11 520
39,6	188 100	2,7	12 825	5,0	23 750	3,0	14 250	0,3	1 425
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
66,7	387 527	4,3	24 983	8,6	49 966	1,7	9 877	1,0	5 810
48,6	209 952	2,6	11 232	5,4	23 328	1,7	7 344	1,0	4 320
38,5	392 700	2,6	26 520	3,6	36 720	1,3	13 260	0,5	5 100
46,7	330 636	4,0	28 320	3,0	21 240	2,6	18 408	0,6	4 248
45,7	264 146	5,0	28 900	5,3	30 634	3,7	21 386	1,0	5 780
33,3	138 528	1,7	7 072	3,6	14 976	2,4	9 984	3,0	12 480
56,7	486 486	3,0	25 740	6,6	56 628	1,7	14 586	1,0	8 580
47,0	229 360	4,3	20 984	8,7	42 456	2,3	11 224	0,7	3 416
47,0	235 940	4,0	20 080	4,3	21 586	2,7	13 554	0,0	0 000
48,0	199 680	2,3	9 568	10,0	41 600	1,4	5 824	1,6	6 656
44,6	215 864	4,8	23 232	3,6	17 424	0,8	3 872	0,4	1 936
42,7	221 186	3,0	15 540	3,0	15 540	4,0	20 720	1,3	6 734
(5 elektrische Sitzungen).									
47,3	300 828	4,6	29 256	7,0	44 520	0,4	2 544	1,0	6 360
40,3	233 740	3,0	17 400	3,4	19 720	5,0	29 000	1,3	7 540
56,7	298 242	3,6	18 936	5,4	28 404	2,0	10 520	1,3	6 838
39,3	166 632	1,0	4 240	9,4	39 856	10,3	43 672	3,0	12 720
45,3	240 090	2,0	10 600	5,3	28 090	3,7	19 610	3,3	17 490
35,4	186 912	3,3	17 424	5,0	26 400	4,3	22 704	2,0	10 560
52,8	269 280	2,2	11 220	5,5	28 050	5,5	28 050	1,0	5 100
46,0	213 440	2,0	9 280	5,0	23 200	3,6	16 704	0,7	3 248
48,6	252 720	2,4	12 480	4,6	23 920	6,0	31 200	1,7	8 840
42,6	222 372	1,3	6 786	3,4	17 748	2,0	10 440	1,0	5 220
(3 Röntgenbestrahlungen).									
56,3	332 170	2,6	15 340	4,4	25 960	4,7	27 730	0,3	1 770
44,5	263 440	2,3	13 616	3,0	17 760	2,2	13 024	2,2	13 024
53,0	234 260	2,0	8 840	3,7	16 354	3,3	14 586	0,7	3 094
53,0	290 440	1,3	7 124	2,0	10 960	4,7	25 756	0,5	2 740
52,7	322 524	2,6	15 912	4,0	24 480	2,0	12 240	1,4	8 568
39,8	279 680	1,5	9 120	6,5	39 520	4,0	24 320	2,2	13 376
45,6	269 952	1,4	8 288	3,0	17 760	2,0	11 840	0,6	3 552
47,3	229 878	1,3	9 318	3,0	14 580	2,4	11 664	1,3	6 318
44,4	222 888	1,0	5 020	3,0	15 060	1,0	5 020	1,0	5 020
47,0	228 420	1,0	4 860	1,3	6 318	2,4	11 664	1,6	7 776
37,0	163 540	5,0	22 100	3,0	13 260	2,0	8 840	1,3	5 746

Zunahme um 588 000 pro Kubikmillimeter (innerhalb 48 Stunden!) folgt während zweier je 60 Minuten dauernder elektrischer Durchströmungen ein tiefer Sturz um 604 000 pro Kubikmillimeter.

Die Auszählung der einzelnen Leukozytenformen ergibt, dass die während der einzelnen elektrischen Sitzungen resultierenden Leukozytenstürze im wesentlichen die Folge einer Senkung der myeloiden Zellen darstellen (um: — 53 000, — 103 000, — 126 000, — 149 000, — 312 000,

— 370000, — 86000 pro Kubikmillimeter), während die polymorphkernigen gleichzeitig in 4 Sitzungen eine Vermehrung (um + 56000, + 33000, + 73000, + 5000), in 3 Sitzungen eine Verminderung (um — 240000, — 85000, — 58000 pro Kubikmillimeter) erfahren. In analoger Weise erfolgt die Vermehrung der Gesamtleukozyten in den Zwischenintervallen im wesentlichen durch eine Vermehrung der myeloiden Zellen.

Diese Vermehrung der letzteren schwankt um 100000 und 350000 zwischen den ersten Sitzungen.

Die Kurve der I. Periode der galvanischen Packungen bietet bei dieser Patientin im Gegensatz zu dem oben beschriebenen Falle ein quantitativ abweichendes Bild: Die Ausschläge sind viel grösser und erreichen Zahlenunterschiede bis zu 600000 Zellen pro Kubikmillimeter innerhalb weniger Stunden (cf. am 5. 8., 2 Sitzungen). Dabei wird der Ausgangswert, wie er zu Beginn der Behandlung gefunden wurde, in diesem Falle nicht wesentlich herabgedrückt. Die einzelnen plötzlichen Senkungen bewegen sich innerhalb der Werte, wie sie im Anschluss an die einzelnen Sitzungen erreicht wurden. In diesem Zusammenhang verdient eine Beobachtung hervorgehoben zu werden, die sich auf Grund genauer Milzmessungen[1]) ergeben hat, nämlich eine deutliche Verkleinerung des grossen Milztumors (gemessen am medialen Rande um etwa 2 cm), einhergehend mit einer deutlichen Erweichung des ursprünglich äusserst prallen und harten Tumors. Die Patientin selbst äusserte unbefragt ein wesentliches Nachlassen der „inneren Spannung" und ein „Weicherwerden der Geschwulst". Dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Verkleinerung des Milztumors und den „Zellausschwemmungen" besteht, die im Anschluss an die einzelnen Sitzungen bis zu einer Leukozytenmenge von über 1 Million pro Kubikmillimeter im peripheren Blute führten, erscheint naheliegend, lässt sich aber nicht beweisen.

Charakteristisch für die II. Periode der elektrischen Sitzungen bei der ersten Patientin war die auffallend geringgradige Reaktion des weissen Blutbildes gegenüber erneuten elektrischen Durchströmungen. Es wurde oben die Möglichkeit erwähnt, dass die vorausgegangene, zwischen I. und II. elektrischer Periode eingeschaltete Röntgenbestrahlung dort von Einfluss gewesen sein könnte. Bei der zweiten Patientin wurde jetzt nach der I. elektrischen Periode, d. h. nach einer Pause von 9 Tagen, eine zweite Serie von 5 elektrischen Sitzungen verabreicht. Auch in diesem Falle erweist sich das weisse Blutbild gegenüber dem elektrischen Strom ganz erheblich weniger beeinflussbar als in der I. Periode. Es erfolgen während der 6 Sitzungen anfangs Verminderungen um — 56000,

1) Derartige Milzmessungen (auf Pauspapier übertragene Milzgrenzen) sind jedesmal in absoluter Horizontallage der Patienten auszuführen. Eine geringe Erhebung des Oberkörpers — etwa durch eine Kissenunterlage bedingt — hat sofort eine Verschiebung der Milzgrenzen an der Bauchwand zur Folge.

— 102000, dann um — 2000, — 46000 pro Kubikmillimeter, während der 6. kommt es sogar zu einer geringen Vermehrung um 2000 pro Kubikmillimeter. Aber trotz der relativ geringen Ausschläge resultiert bei der genaueren Zelldifferenzierung auch hier wiederum das typische divergente Verhalten der myeloiden und der polymorphkernigen Zellen: Die myeloiden Zellen sinken, die polymorphkernigen steigen bzw. bleiben nahezu gleich, wie aus der folgenden Gegenüberstellung hervorgeht:

Elektrische Sitzung	I	II	III	IV	V
Myeloide Zellen . . .	— 67000	— 132000,	— 54000	— 56000	— 30000
Polymorphkernige . .	+ 20000	(— 7000)	+ 50000	+ 30000	+ 69000

Auch hier findet sich also wiederum das analoge Verhalten wie bei der ersten Patientin.

Die gleiche Patientin wurde nach 6 weiteren Tagen ebenfalls der Röntgenbestrahlung ausgesetzt und hierbei während der nächsten Bestrahlungen der Einfluss der letzteren auf das weisse Blutbild untersucht. Dabei ergab sich wiederum das bei der obigen Patientin gefundene Verhalten: Während der einzelnen Röntgenbestrahlungen kommt es meist zu einer Vermehrung der Gesamtleukozyten (und zwar um + 2000, + 106000, — 4000 pro Kubikmillimeter). Dabei erfahren die polymorphkernigen eine Vermehrung: + 84000, + 46000, + 13000 pro Kubikmillimeter, die myeloiden Zellen meist eine Verminderung: — 69000, + 56000, — 41000.

Weitere Auszählungen während der jetzt folgenden Röntgenbestrahlungen unterblieben. Die Zählungsresultate, die wir in den beiden beschriebenen Fällen unter dem direkten Einfluss der Röntgenbestrahlung erzielten, decken sich völlig mit den in der Literatur gesammelten Erfahrungen. Aubertin und Beaujard fanden ebenfalls als Charakteristikum der zeitlich zuerst eintretenden Veränderung ein Ansteigen der polymorphkernigen Leukozyten, dabei gleichzeitig ein Sinken der myeloiden Zellen. Dieser Effekt ist zunächst vorübergehend, und erst gewissermassen als Folge einer Summierung von mehreren Röntgenbestrahlungen kommt es dann in unregelmässiger, von der Einzelbestrahlung unabhängig erscheinender Kurve zu einer progredienten Verminderung der Leukozyten.

Der an den beiden beschriebenen Fällen von myeloider Leukämie durchgeführte Vergleich des Einflusses von galvanischem Schwachstrom und Röntgenstrahlen auf das weisse Blutbild lehrt, dass die Einwirkung der beiden physikalischen Methoden zunächst eine weitgehende Analogie aufweist, wie sie in den obigen Ausführungen des Näheren gekennzeichnet worden ist, dass andererseits gewisse prinzipielle Unterschiede in der zeitlichen Einwirkung, vor allem bezüglich einer bleibenden Nachwirkung bestehen. Elektrischer Strom sowie Röntgenstrahlen bewirken eine „momentane" Aenderung des weissen Blutbildes, und zwar Vermehrung der polymorphkernigen, Verminderung der myeloiden Zellen. Nach einer gewissen, vom Einzelfall abhängigen Anzahl von elektrischen Durch-

strömungen wird dieser Einfluss geringer, es stellt sich eine Art „Immunität" her. Die Wirkung der Röntgenbestrahlung ist zunächst ebenso vorübergehend, dagegen kommt es nach einer ebenfalls vom Einzelfalle abhängigen Anzahl von Bestrahlungen zu einem dauernden Effekt im Sinne einer fortschreitenden Verminderung.

Auch für die erwähnte Erscheinung der allmählichen Verminderung der Empfindlichkeit des weissen Blutbildes gegenüber dem elektrischen Strom findet sich eine Analogie bei der Beeinflussung durch die Röntgenstrahlen: Aubertin und Beaujard, später Bellot, Barjou[1]) fanden das Phänomen des initialen Leukozytenanstiegs im Laufe einer längeren Röntgenbestrahlung nach jeder Sitzung immer schwächer werdend, gleichsam ausschwingend und sprechen von einer „Oscillation leucocytaire". Der Vergleich der I. und II. elektrischen Periode der beiden oben beschriebenen Fälle bietet hierzu eine völlige Analogie.

Auf die Frage, auf welche Weise sich die durch den elektrischen Schwachstrom verursachten Veränderungen der Leukozyten elektro-physiologisch erklären lassen, soll hier nicht eingegangen werden. Es sei hier auf die diesbezüglichen Ausführungen in der l. c.[2]) angeführten Arbeit von Veraguth und Seyderhelm hingewiesen. Zweck der vorliegenden Untersuchung war es, die von den genannten Autoren aufgefundene Wirkung des elektrischen Schwachstromes auf das myeloid-leukämische Blutbild an weiteren Fällen nachzuprüfen und an der Hand der gleichen Fälle mit der Einwirkung der Röntgenstrahlen zu vergleichen. Die gefundene weitgehende Analogie in der Wirkung erscheint zellphysiologisch von grossem Interesse. Für die Praxis wird wohl die elektrische Methode der Konkurrenz mit den Röntgenstrahlen als die schwächere von zwei rein symptomatischen Behandlungsmethoden unterlegen bleiben.

---

1) Zit. nach J. Wetterer, Handb. der Röntgentherapie. 1914. Bd. 2. S. 578.
2) Veraguth und Seyderhelm, Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 6.

XIV.

Aus dem physiol.-chemischen Laboratorium in Dr. Lahmann's Sanatorium „Weisser Hirsch“ bei Dresden.

Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel. VII.

I. Untersuchung bei Fastenkuren.

(Versuch N.)

Von

Ragnar Berg.

In der modernen Therapie nehmen zwei Kurmethoden eine sehr beachtenswerte Stellung ein: die Schrothkur und die Fastenkur. Beide gehen von derselben Annahme aus: es haben sich durch fehlerhafte Ernährung oder naturwidrige Lebensweise teils Stoffwechselschlacken im Organismus angehäuft, teils hat wohl auch direkt ein fehlerhafter Aufbau der Zellkonstruktionen stattgefunden. Beide versuchen sie Besserung herbeizuführen, indem sie durch ganzes oder fast ganzes Ausschalten der Eiweisszufuhr einerseits die Nieren entlasten und diesen dadurch Gelegenheit zur verstärkten Schlackenausfuhr geben wollen, andererseits durch den Eiweisshunger ein Einschmelzen von Körpermaterial herbeiführen, wodurch natürlich in erster Reihe etwa fehlerhaft aufgebaute Zellkonstruktionen als am wenigsten widerstandsfähig zuerst betroffen werden würden.

Beide Kuren gestatten die Aufnahme geringer Kohlenhydratmengen, bei der Schrothkur in Form von altbackenem Zwieback oder Brötchen, bei der Fastenkur in Form von etwas Zucker. Sie unterscheiden sich aber in ganz wesentlichem Grade dadurch, dass Schroth seinen Pat. nur an gewissen Tagen die Aufnahme geringer Flüssigkeitsmengen, gewöhnlich in Form von einem leichten Weisswein gestattete, während bei der Fastenkur eine Flüssigkeitszufuhr, besonders als Tee oder Fruchtsaft nicht nur gestattet, sondern sogar erwünscht ist.

Infolgedessen herrscht auch ein prinzipieller Unterschied in den Ausscheidungsverhältnissen dieser Kurformen. Bei der Schrothkur ist die Harnabsonderung gemäss der geringen Flüssigkeitszufuhr sehr gering, weshalb die Ausscheidung der Schlacken in wesentlichem Grade durch die Haut vermittels nächtlicher Ganzpackungen erzwungen werden soll, wobei vielleicht auch Flüssigkeit durch die Haut aufgenommen werden kann. Bei der Fastenkur geht dagegen die Ausscheidung durch die Nieren in gewöhnlicher Weise vor sich.

Auch in anderer Hinsicht besteht ein grosser Unterschied zwischen diesen Kurformen. Die ungenügende Nahrungszufuhr an sich ist wohl bei der Schrothkur für das subjektive Befinden des Patienten ziemlich bedeutungslos, aber das Aufnehmen der trocknen Brötchen und die geringe Flüssigkeitszufuhr ruft ein oft ganz unerträgliches Durstgefühl hervor, das den Patienten oft zur Verzweiflung bringt. Das Hungern dagegen wird nur an den zwei, höchstens drei ersten Tagen unangenehm empfunden, dann erlischt bei genügender Flüssigkeitszufuhr dieses unangenehme Gefühl vollständig.

Ueber den physiologischen Einfluss des Hungers ist gerade in den letzten Jahrzehnten ziemlich viel gearbeitet worden. Eine grosse Anzahl dieser Arbeiten be-

zieht sich aber auf Tiere, besonders auf die niederen Tierklassen, weshalb ihre Resultate nicht für die Erkenntnis der einschlägigen Verhältnisse beim Menschen verwertet werden können. Wenn ich im Folgenden nun versuche, einen Ueberblick über unser jetziges Wissen auf diesem Gebiete zu geben, werde ich mich ausschliesslich an die Verhältnisse beim Menschen halten und den Tierversuch nur dann erwähnen, wenn er ähnliche Resultate ergeben hat.

Das Hungern, das Leben ohne Nahrungszufuhr oder wenigstens bei Eiweissenthaltsamkeit könnte man als eine ganz einseitige und ungenügende Fleischdiät bezeichnen, bei welcher der hungernde Organismus das Fleisch selbst stellen muss. Wenn auch die Nahrungszufuhr abgeschnitten ist, geht doch das Leben und der dadurch bewirkte Verschleiss weiter, trotzdem nicht wie bei normalen Verhältnissen der Verschleiss durch Wiederaufbau wettgemacht wird. Hierdurch wird also ein wenn auch geringer Verlust an Körpereiweiss bedingt.

Das tierische Leben baut sich auf Oxydationserscheinungen auf, aus welchen die Energie der Lebenserhaltung bestritten wird. Beim Weiterleben ohne Nahrungszufuhr muss also dieser Energiebedarf unter allen Umständen und in erster Reihe gedeckt werden; verhindern wir die Energieentwicklung, indem wir den zweiten Teil des Heizmaterials, den Sauerstoff abschneiden, so erfolgt unweigerlich der Tod in wenigen Minuten.

Aber ebenso wichtig wie das verbrennende Agens, der Sauerstoff, ist das zu verbrennende Material. Schneiden wir deshalb bei freier Sauerstoffzufuhr die Zufuhr der organischen Heizmaterialien ab, so nimmt der Organismus diese aus seinem eigenen Bestand. In erster Reihe werden davon die Kohlenhydrate bis zu einem gewissen Grade betroffen, da sie am leichtesten verbrennbar sind. Dann kommen die Fette an die Reihe, und gleichzeitig auch die Eiweissstoffe, wenn auch die Fette vom Organismus eher als die Eiweissstoffe hergegeben werden. Erst wenn die Fette vollkommen verbrannt sind, kommen wieder die letzten Reste der Kohlenhydrate an die Reihe. So fand man bei Versuchen mit Hunden schon am 16. Hungertage den Organismus praktisch fettfrei, während nach Michailesco[1]) die Hundeleber erst glykogenfrei wird, wenn das Körpergewicht um etwa 40 pCt. schon abgenommen hat.

Die Ursache hierzu ist zweifellos darin zu suchen, dass die Fette wahrscheinlich nicht als solche direkt, sondern erst nach Umwandlung in Zucker verbrannt werden können, wodurch die Glykogenbestände des Organismus gespart werden.

Nach dieser schematischen Uebersicht wollen wir jetzt etwas näher auf die Ausscheidungsverhältnisse der einzelnen Substanzen eingehen, soweit sie uns bisher bekannt geworden sind. Aus naheliegenden Gründen hat man sich dabei vorzugsweise mit der Auscheidung des Gesamtstickstoffs beschäftigt. Im allgemeinen hat man dabei gefunden, dass die Stickstoffausfuhr während des Hungerns langsam absinkt. Voit und Pettenkofer[2]) fanden so beim Hund nach 16tägigem Verabreichen von je 1500 g Fleisch am 6. Hungertage einen Verlust von 175 g, am 10. Tage von 154 g Protein, und beim vorhergehenden Verfüttern von täglich 2500 g Fleisch am 2. Hungertage 341 g, am 8. Tage 138 g Protein, aus der Harnstoffausfuhr berechnet. Senator, Zuntz und Lehmann, Munk und Müller[3]) fanden bei dem „Hungerkünstler“ Cetti während 11 Hungertage ein Sinken der Stickstoffausfuhr von 12,9 auf 9,73 g, woraus sie einen Fleischumsatz von 300 bis 286 g berechnen. Luciani[4]) fand bei dem Konkurrenten Succi ebenfals eine Abnahme der Stickstoff-

---

1) Michailesco, Soc. Biol. 1914. Bd. 76. S. 314.

2) Voit und Pettenkofer, Zeitschr. f. Biol. 1867. Bd. 2. 307.

3) Senator, Zuntz und Lehmann, Munk und Müller, Berliner klin. Wochenschr. 1887. S. 425.

4) Luciani, Das Hungern. Deutsch v. Fränkel. Hamburg 1890.

ausfuhr: am 1. Hungertage 13,8 g, am 10. Tage 6,7 g und am 29. Tage nur noch 4,1 g N. Klemperer[1]) und Tuczek[2]) geben den Stickstoffverlust bei kurzen (bis 5 Tage) Hungerversuchen zu 4,0 bzw. 4,3 g N im Durchschnitt an. Sadooyen[3]) hat den Verlust am ersten Hungertage in zwei Versuchen zu 8,3 bzw. 12,1 g bestimmt, und Paton und Stockmann[4]) fanden bei fünftägigen Versuchen den täglichen Durchschnittsverlust zu 3,4—5,4 g N. Brugsch und R. Hirsch[5]) haben bei einem 16tägigen Versuch mit einer „Hungerkünstlerin" ein regelmässiges Absinken des Verlustes von 8,4 g N am 2. Tage auf 4,06 g am letzten Tage gefunden.

Cathcart[6]) hat seine Versuchsperson erst längere Zeit auf purinfreie Diät gesetzt und sie dann zwei Wochen hungern lassen. Dabei sank die Stickstoffausfuhr am ersten Hungertage, stieg dann am 2. ziemlich stark an, um bis zum 10. Tage auf 8,38 g zu sinken. Darauf erfolgte ein leichter Anstieg, wonach die Ausfuhr ununterbrochen und noch tiefer als vorher sank.

Die Beobachtung von Cathcart, wonach die Stickstoffausfuhr am ersten Hungertage sinkt, um am zweiten eine starke Vermehrung zu zeigen, ist von anderen Beobachtern schon früher gemacht worden. So hatte Prausnitz[7]) schon 15 Jahre früher angegeben, dass von 15 seiner Versuchspersonen 12 am zweiten Tage eine stärkere Ausscheidung als am ersten zeigten; durchschnittlich betrug bei diesen Leuten die Stickstoffausfuhr bei normaler Diät vor dem Hungern täglich 14,1 g, sank dann am ersten Hungertage auf 9,8 g und stieg am zweiten Tage auf 12,0 g N wieder an. Die Ursache hierzu ist wohl darin zu suchen, dass am ersten Tage noch Kohlenhydratreserven vorhanden waren, die das Körpereiweiss vor Zersetzung geschützt haben. Prausnitz will wohl auch das Fett als Protektor bewerten, aber zur Erklärung seiner wie Cathcart's Befunde kann dieses nicht mit herangezogen werden, weil zur Aufzehrung des Körperfettes längere Zeit nötig ist.

Sonst kann das Fett selbstverständlich als Schutz für das Körpereiweiss dienen, wie schon eben erwähnt wurde. So fanden Voit und Pettenkofer[8]) in zwei Versuchen von je neun Tagen Dauer folgende Stickstoffverluste, je nachdem Fett verabreicht wurde oder nicht.

Fettgabe g	1. Tag g	2. Tag g	3. Tag g	4. Tag g	5. Tag g	6. Tag g	7. Tag g	8. Tag g	9. Tag g	Insgesamt g N
0	26,5	18,6	15,7	14,9	14,8	12,8	12,9	12,1	11,9	140,7
100	27,2	16,3	14,1	12,9	12,4	10,8	10,5	10,7	11,2	126,1

Dementsprechend geben Folin und Denis[9]) als Resultat ihrer umfassenden Untersuchungen an, dass beim Hungern der Stickstoffverlust bei Korpulenten wesentlich geringer als bei Mageren ist.

Doch ist wohl zu beachten, dass Fettzufuhr die Eiweisszersetzung nie ganz zurückdrücken kann, weil eben durch die Lebensreaktionen selbst, durch Verschleiss des Protoplasmas Eiweiss verbraucht wird.

1) Klemperer in König, Die menschlichen Nahrungs- und Genussmittel. 4. Aufl. Bd. 2. S. 312.
2) Tuczek, Arch. f. Psych. 1885. Bd. 15. S. 798.
3) Sadooyen, Trudi Russ. Obsh. Ochran. Narod. Zdravia. 1887. Bd. 12. S. 18.
4) Paton und Stockmann, Proc. Roy. Soc. Edinburg 1889. Bd. 16. S. 127.
5) Brugsch und R. Hirsch, Zeitschr. f. exp. Path. 1906. Bd. 3. S. 638.
6) Cathcart, Biochem. Zeitschr. 1907. Bd. 6. S. 109.
7) Prausnitz, Zeitschr. f. Biol. 1892. Bd. 29. S. 151.
8) Voit und Pettenkofer, Zeitschr. f. Biol. 1901. Bd. 41. S. 167.
9) Folin und Denis, Journ. of biol. Chem. 1914. Bd. 21. S. 183.

Bei länger fortgesetztem Hungern tritt doch schliesslich wieder eine Steigerung des Eiweisszerfalles ein, wie schon früher Voit, Falk, Feder und Schöndorf, Schimanski, in neuerer Zeit auch Rubner[1]) gefunden haben. Dabei sind die Erscheinungen des verstärkten Zerfalls vom Ernährungszustande des Versuchsobjektes abhängig; bei Korpulenten kommt es erst spät so weit, während bei Fettarmen die Steigerung alsbald einsetzt, wie auch M. Kaufmann[2]) in genauen Versuchen bestätigen konnte.

Darauf ist dann wohl zurückzuführen, dass man neuerdings häufiger auch gleich vom Anbeginn des Hungerns an eine vermehrte Stickstoffausscheidung beobachtet hat. So erwähnt Brugsch[3]) eine Untersuchung bei Succi, bei welcher die Stickstoffausfuhr gleichmässig von 4,19 auf 8,42 g N anstieg. Watanabe und Sassa[4]) fanden bei einem Manne, der früher an stickstoffarme Kost gewöhnt war, in einem zweiwöchigen Hungerversuch lange eine vermehrte Stickstoffausscheidung, die erst in der zweiten Versuchswoche herabsank und ein Minimum von 0,18—0,20 g N pro Kilogramm Körpergewicht erreichte.

Vielleicht hat bei dem letzteren Befunde der Umstand mit eine Rolle gespielt, dass die Versuchsperson während des Hungerns Wasser trank. Auch Brugsch gibt bei seinem oben erwähnten Versuch an, dass Succi täglich $^3/_4$ Liter kohlensaures Wasser zu sich nahm und bei drohendem Kollaps 309 ccm gezuckerte Zitronenlimonade trank, durch welche Wasserzufuhr und dadurch bewirkte Harnvermehrung „Schlackenstickstoff, wie dies aus physiologischen Versuchen bekannt ist, ausgeschwemmt wurde". Nach Howe, Mattill und Hawk[5]) bewirkte ein viertägiges Verabreichen von je 2100 ccm Wasser vom 59. Hungertage ab eine Zunahme der Stickstoffausfuhr um 77,5 pCt. Watanabe und Sassa konnten allerdings durch Zufuhr grösserer Wassermengen keine bestimmte Einwirkung wahrnehmen, wohl weil der Flüssigkeitsbestand des Versuchsorganismus schon ohnehin genügend war. In einem anderen Versuch mit einem hungernden Hunde[6]) bewirkte die Zufuhr von 1957 ccm Wasser gegenüber der wasserfreien Zeit eine Steigerung der Harnstoffmenge von 16,7 auf 21,7 g.

Besonders erwähnenswert ist schliesslich, einesteils dass gewisse Rückenmarksverletzungen den Stoffumsatz so herabsetzen, dass die Patienten ein halbes Jahr ohne Nahrungsaufnahme bestehen können, andernteils, dass nach Abelin und Blumberg[7]) die Stickstoffausfuhr beim Gichtiker im Hunger niedriger als beim Normalen ist.

Weit weniger als die Stickstoffausfuhr hat man die Ausfuhr der einzelnen Formen, in welcher der Stickstoff ausgeschieden wird, bei solchen Untersuchungen an Hungernden beachtet. Brugsch[8]) gibt an, dass die Harnstoffausscheidung in seinen Untersuchungen bei Succi 54 bis 69 pCt vom Gesamtstickstoff betrug. Wolf und Oesterberg[9]) fanden bei Hungerversuchen eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung, die durch Kohlenhydratgaben vermindert wurde, aber durch Fettdarreichung nicht beeinflussbar war. Howe, Mattill und Hawk (l. c.) konnten endlich feststellen, dass grosse Wassergaben wie beim Gesamtstickstoff zu einer entsprechenden Vermehrung der Harnstoffausfuhr führten.

Brugsch (l. c.) fand bei Succi die Purinbasenausscheidung ungefähr der bei Darreichung von purinfreier Kost gleich, konnte allerdings dabei im Laufe

1) Rubner, Pflüger's Arch. 1899. Bd. 76. S. 379.
2) Kaufmann, Zeitschr. f. Biol. 1901. Bd. 41. S. 75.
3) Brugsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905. Bd. 1. S. 373.
4) Watanabe und Sassa, Zeitschr. f. Biol. 1914. Bd. 64. S. 373.
5) Howe, Mattill und Hawk, Journ. of biol. Chem. 1912. Bd. 9. S. 103.
6) König, l. c. S. 314.
7) Abelin und Blumberg, Biochem. Zeitschr. 1917. Bd. 81. S. 1.
8) Brugsch, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1905. Bd. 1. S. 373.
9) Wolf und Oesterberg, Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 35. S. 329.

der Untersuchung eine Neigung zur Verminderung der Ausfuhr feststellen. Auch Watanabe und Sassa (l. c.) fanden die absolute Purinbasenausfuhr ziemlich unverändert, dagegen die relative Ausscheidung gesteigert, und zwar war die Zunahme stärker als die Verminderung der Harnsäureausscheidung, so dass am Ende des Versuches die Gesamtausfuhr an Purinstickstoff ziemlich unverändert war. Die Darreichung grosser Wassermengen führte nach Howe, Mattill und Hawk (l. c.) eine Abnahme der Purinbasenausscheidung herbei.

Cathcart's (l. c.) Versuchsperson hatte ja vorher purinfreie Diät gehabt. Die Harnsäureausfuhr nahm trotzdem bis zum 3. Hungertage ab, stieg dann aber ununterbrochen. Watanabe und Sassa (l. c.) fanden ebenfalls eine starke Verminderung der Harnsäureausfuhr, die dann aber anstieg, so dass am Ende des 14tägigen Versuches das Verhältnis zum Gesamtstickstoff wieder „normal" wurde. Auch Abelin und Blumberg (l. c.) geben an, dass beim Normalen die Harnsäureausfuhr im Hunger anfangs um 75 bis 100 pCt. absinkt; beim Gichtiker sei die Ausfuhr dagegen dieselbe wie bei purinfreier Diät.

Ueber die Kreatininausscheidung liegen mehrere Angaben vor. Nach Cathcart nimmt sie stetig aber ganz langsam ab, während Wolf und Oesterberg keinen wesentlichen Einfluss des Hungerns finden konnten. Scaffidi[1]) fand beim Hunde im Anfang des Hungerns eine Vermehrung der Kreatininausscheidung, die dann stetig abnahm. Nach Watanabe und Sassa war das Gesamtkreatinin absolut und relativ vermehrt ausgeschieden worden, so dass das Verhältnis zwischen Gesamtstickstoff und Kreatininstickstoff, das „bei normaler Ernährung etwa 8,2 g beträgt", auf 7,1 herabsank. Auch beim Kreatinin führt nach Howe, Mattill und Hawk die Darreichung grosser Wassermengen am 59. Hungertage zu einer starken Vermehrung der Ausscheidung.

Die Kreatinausfuhr, die beim gesunden, normal ernährten Menschen gleich Null ist, ist im Hungerzustande nach Cathcart ganz unregelmässig, aber schon dadurch wird eine vermehrte Ausscheidung zugegeben. Nach Wolf und Oesterberg erscheint Kreatin beim Hungern ziemlich prompt im Harn und verschwindet wieder bei Nahrungszufuhr. Dasselbe konnte Scaffidi beim hungernden Hunde feststellen. Underhill[2]) fand dementsprechend, dass das Entstehen einer Azidosis trotz Kohlenhydratzufuhr eine sofortige Kreatinausscheidung bewirkt. Beim Hungern treten die saure Reaktion und das Kreatin gleichzeitig im Harn auf, und bei subkutaner Injektion einer 2 proz. Natronlauge verschwand das Kreatin sofort fast vollkommen aus dem alkalisch werdenden Harn. Auch die Kreatinausscheidung fanden Howe, Mattill und Hawk durch grosse Wassergaben stark vermehrt.

Im Zusammenhang damit verdient es erwähnt zu werden, dass Rose, Dimmit und Cheatham[3]) durch ausgedehnte Versuche die schon länger bekannte Tatsache wieder erhärtet haben, dass weder Kreatin noch Kreatinin im Organismus zu Harnstoff oxydiert werden können.

Nächst der Gesamtstickstoffausscheidung hat die Ammoniakausscheidung die grösste Beachtung der Untersucher gefunden. Brugsch gibt an, dass die Ammoniakausscheidung bei Succi infolge hoher Azidosis stetig anstieg, so dass der Ammoniak im Harn von 15,4 schliesslich 35,3 pCt. vom Gesamtstickstoff ausmachte. Bönniger und Mohr[4]), die gleichzeitig mit Brugsch die Hungerkünstlerin untersuchten, fanden bei dieser einen Anstieg von 0,79 auf 2,25 g am 7. Hungertage; von da ab sank die Ammoniakausfuhr wieder etwas ab. In Uebereinstimmung damit hat

1) Scaffidi, Lo Sper. 1912. Bd. 66. S. 617.
2) Underhill, Journ. of biol. Chem. 1916. Bd. 27. S. 127.
3) Rose, Dimmit und Cheatham, Journ. of biol. Chem. 1916. Bd. 26. S. 345.
4) Bönniger und Mohr, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906. Bd. 3. S. 675.

Cathcart bei seinem Versuche erst ein Absinken der Ammoniakausfuhr festgestellt, aber schon am zweiten Tage trat eine Vermehrung der Ausfuhr ein, die bis zum 8. Hungertage anhielt und dann wieder langsam abnahm. Watanabe und Sassa fanden aber wie Brugsch eine regelmässige absolute und relative Vermehrung der Ammoniakausfuhr.

Wolf und Oesterberg haben im Hungerzustande eine wesentliche Vergrösserung der Ammoniakausscheidung gefunden. Diese wurde durch Gaben von Kohlenhydraten noch verstärkt, während eine Fettdarreichung ohne Einfluss blieb. (Als selbstverständlich ist wohl anzusehen, dass Maignon und Morand[1]) bei einseitiger Fleischfütterung eine höhere Ammoniakausscheidung als bei einseitiger Fettverfütterung fanden.) Bönniger und Mohr geben an, dass die Ammoniakausscheidung im Hungerzustande zwar gesteigert ist, jedoch nicht einmal zur Absättigung der gleichzeitig entstandenen Aminosäuren ausreichte.

Endlich fanden Howe, Mattill und Hawk beim Hunde auch bei der Ammoniakausscheidung eine Vermehrung um etwa 70 pCt. durch grosse Wassergaben am 59. Hungertage.

Wie das Ammoniak war nach Brugsch auch die Ausfuhr von Aminosäuren bei Succi beim Hungern wesentlich vermehrt, während derselbe Autor ein Jahr später bei der Hungerkünstlerin keine wesentliche Vermehrung wahrnehmen konnte. Nach Watanabe und Sassa trat sogar beim Hungern eine Verminderung der Ausscheidung von Aminostickstoff ein, während Wolf und Oesterberg wiederum eine vermehrte Ausscheidung beobachteten. Nach den letzteren Verfassern führten Gaben von Kohlenhydraten wieder eine Verminderung herbei, während Fettgaben wirkungslos waren[2]).

Beim hungernden Hunde fand Signorelli[3]) eine Zunahme des ausgeführten Aminostickstoffs; dabei blieb das Verhältnis (1—2 pCt.) zum Gesamtstickstoff sehr konstant, selbst wenn pathologische Zustände (Fieber usw.) hervorgerufen werden.

Die Indikanausscheidung wird ja gewöhnlich auf Gärungsvorgänge im Darm zurückgeführt, und demgemäss fanden Senator, Zuntz und Lehmann, Munk und Müller, dass sie im Hungerzustande bis auf Spuren verschwand. Bönniger und Mohr fanden bei ihren Versuchen bisweilen normale Verhältnisse, bei anderen wieder keine Spur von Indikan.

Der interessanteste Teil der Stickstoffausscheidungen, der des Reststickstoffs ist nur von Cathcart erwähnt worden, der die Ausfuhr unerwarteter Weise „normal“ fand. Dabei muss man allerdings berücksichtigen, dass die normale Folge der gewöhnlichen englischen Lebensweise eben eine sehr vermehrte Ausscheidung von analytisch nicht fassbaren Stickstoffsubstanzen ist! Wenn die Ausscheidung also trotz des Hungerns für englische Verhältnisse normal war, war sie eben erhöht!

Die Ausscheidung der Mineralstoffe ist nur in vereinzelten Fällen berücksichtigt worden.

Hinsichtlich Chlor haben bisher alle Untersuchungen (Senator, Zuntz usw., Cathcart, Watanabe und Sassa) eine anfangs rasche, dann langsame Abnahme der Ausscheidung gefunden.

Auch bei der Phosphorsäureausscheidung fand Cathcart am ersten Tage eine starke, dann eine langsame Abnahme, und zu ähnlichem Resultat kamen Senator, Zuntz und ihre Mitarbeiter, die infolge dessen das Verhältnis $N:P_2O_5$ sehr regelmässig zu 45 fanden. Watanabe und Sassa dagegen fanden dieses Ver-

---

1) Maignon und Morand, Soc. Biol. 1911. Bd. 71. S. 705.

2) Wie man sieht, wirken bei allen Hungerversuchen die Kohlenhydrate im Gegensatz zu der gewöhnlichen Annahme stärker eiweisssparend als die Fette!

3) Signorelli, Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 47. S. 482.

hältnis sehr hoch in ihrem Versuch, bis 5,8; da in diesem Versuch die Stickstoffausscheidung wenigstens anfangs vermehrt war, muss also dabei auch eine sehr starke Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung stattgefunden haben.

Eine am ersten Tage starke, dann nur langsame Abnahme fand Cathcart auch bei der Ausscheidung des Gesamtschwefels. Nach Wolf und Oesterberg ist der Unterschied in den Ausscheidungsverhältnissen von Stickstoff und Schwefel so gross, dass die genannten Forscher den Eindruck bekamen, als ob der Organismus den Schwefelanteil der Eiweisskörper viel energischer als den Stickstoffanteil schütze. Dies ist wohl nur ein Trugschluss, denn wenn das Eiweiss überhaupt zerfällt, so müssen sowohl Schwefel wie Stickstoff frei werden, und die Zurückhaltung des Schwefels muss jedenfalls auf eine verminderte Oxydationsfähigkeit oder auf Basenmangel in dem Organismus zurückgeführt werden. Wie ich in der fünften Hämophiliearbeit schon nachgewiesen habe, sind die bei ungenügender Oxydation resultierenden Schwefelverbindungen nicht harnfähig, und dies dürfte wohl die wahre Ursache zu der im Verhältnis zum Stickstoff verminderten Schwefelausscheidung gewesen sein.

Cathcart fand auch bei der Esterschwefelsäure eine langsame Verminderung der Ausscheidung im Laufe des Hungerns. Dieser Befund steht aber in direktem Widerspruch zu den Beobachtungen, die von anderen Forschern gemacht worden sind. Sowohl Senator, Zuntz und ihre Mitarbeiter, als auch Bönniger und Mohr fanden die Ausscheidung der veresterten Schwefelsäure wesentlich vermehrt gegen die normalen Verhältnisse. Auch dieser Widerspruch ist wohl durch die spezifisch englische Ernährung, die Cathcart's Versuchsobjekt vor dem Hungern genossen hat, zu erklären. Durch die englische Ernährung wird der Harn sehr stark mit Esterschwefelsäuren belastet, und allein die Tatsache, dass die Ausscheidung dieser Säuren im Hungerzustande nicht stark zurückging, spricht dafür, dass bei vorhergehender normaler Ernährung beim Hungern tatsächlich eine, gegenüber der wirklichen Norm, vermehrte Ausscheidung stattfindet.

Dasselbe gilt von Cathcart's Beobachtung, dass die Ausscheidung des Neutralschwefels eine nur unerhebliche Neigung zur Abnahme zeigt.

Für die Ausscheidung der Gesamtalkalien konnte Cathcart eine allmähliche Verminderung feststellen. Die Versuchsperson, die infolge der kochsalzreichen englischen Ernährungsweise „gemäss der Norm" vor dem Hungerversuch mehr Natron als Kali ausschied, zeigte in Hungerzustande eine Neigung, das Natrium zu sparen, so dass vom dritten Hungertage ab das Verhältnis der beiden Alkalien im Harn umgekehrt wurde. Auch bei Zuntz' Untersuchung bei Cetti ergab sich eine Abnahme der Gesamtalkaliausscheidung von 6,5 auf 0,75 g.

Der letztere Verfasser ist mit seinen Mitarbeitern der Einzige, der das Verhalten der Kalziumausscheidung beim Hungern untersucht hat. Hierbei wurde eine so starke Steigerung der Ausfuhr festgestellt, dass die Verff. zur Erklärung nur noch einen Abbau der Knochensubstanz annehmen können.

Das ist alles, was die Literatur über den Mineralstoffwechsel beim Hungern enthält. Dafür ist die Azidität des Harnes noch in zwei Untersuchungen berücksichtigt worden. Nach Cathcart sank die Azidität am ersten Hungertage, stieg aber am 2. und 3. Tage wieder an, um von da ab langsam und stetig zu sinken. Auch Watanabe und Sassa fanden in den ersten Tagen eine bedeutend verstärkte Azidität, die dann langsam abnahm. Letztere Verff. führen die Zunahme auf eine vermehrte Ausfuhr von Phosphorsäure zurück; ihr Versuchsobjekt zeigte ausgesprochene Azidosis.

Um die allmähliche Abnahme zu erklären, müssen wir bedenken, dass die Ausscheidung der unorganischen Säuren nach dem schon oben gesagten allmählich abnahm, während die Ammoniakausscheidung zunahm. Wir haben schon eingangs

hervorgehoben, dass das Hungern am ehesten mit einer unzureichenden einseitigen Fleischernährung zu vergleichen ist. Tatsächlich haben auch Maignon und Morand konstatieren können, dass bei einseitiger Fleischnahrung die Harnazidität infolge der vermehrten Ammoniakbildung niedriger als bei einseitiger Fettnahrung ist. Doch ist wohl zu merken, dass die Ammoniakproduktion nie zur völligen Absättigung des gebildeten Säureüberschusses ausreicht, dass der Harn also nie dadurch alkalisch werden kann.

Noch ein Umstand beim Hungerstoffwechsel hat die Aufmerksamkeit der Untersucher in stärkerem Masse gefesselt: die Ausscheidung der Azetonkörper. Brugsch ist dabei der Einzige, der in seiner Untersuchung bei Succi die Bildung von β-Oxybuttersäure verfolgt hat. Er fand einen starken Anstieg von 5,3 auf schliesslich 13,6 g täglich; allerdings ist die angewandte Bestimmungsmethode nicht einwandfrei, denn die Oxybuttersäure wurde einfach aus der Linksdrehung berechnet, und da bei Hunger wie bei einseitiger Fleischnahrung auch noch andere linksdrehende Körper im Harn ausgeschieden werden, müssen die angegebenen Werte viel zu hoch sein.

Bei der gleichen Gelegenheit fand Brugsch auch die allgemeine Ausscheidung von Azetonkörpern stark vermehrt, womit auch die Befunde aller anderen Forscher übereinstimmen. Senator, Zuntz usw. fanden eine starke Steigerung, die schliesslich auf das 48fache anstieg. Bönniger und Mohr fanden bei der von Brugsch gleichzeitig untersuchten Hungerkünstlerin eine dauernde aber unregelmässige Vermehrung der Azetonkörper; schliesslich wurden nicht weniger als 24,8 g täglich ausgeschieden.

Cathcart konnte Azeton vom 2. Hungertage ab, Azetessigsäure vom 13. Tage ab im Harn nachweisen. Cervello und Girgenti[1]) fanden ebenfalls eine stete Zunahme des Azetons, und Folin und Denis[2]) haben dieselbe Erfahrung gemacht. Die letzteren Verff. geben ausserdem an, dass die Azetonausscheidung beim Hungern später bei korpulenten als bei mageren Menschen auftritt, dass also der Fettgehalt des Organismus einen gewissen Schutz gegen die Azetonbildung darstellt.

Maignon und Morand, die ebenfalls beim Hungern sowohl wie bei einseitiger Fleisch- oder Fettdiät eine Zunahme der Azetonbildung feststellen konnten, geben dabei an, dass auf Verabreichung von Natriumbikarbonat das Azeton in dem Masse ausbleibt, wie die Harnazidität sinkt.

Nach Brugsch soll das Azeton aus dem Fett stammen, und wir finden diese Anschauung unter den Aerzten weit verbreitet. Dagegen sprechen schon die oben erwähnten Beobachtungen von Folin und Denis, die ja gerade im Fettgehalt der Versuchsperson einen Schutz gegen die Azetonbildung fanden. Weiter spricht dagegen die Vermehrung der Azetonbildung beim Hungern, obgleich dabei das Körperfett verschwindet. Die stärkste Azetonbildung findet man, wenn der Versuchsorganismus fettfrei geworden ist. Für den Chemiker hat die Annahme einer Azetonbildung aus Fett etwas fast Erheiterndes: die Fette bestehen doch aus geraden Kohlenstoffketten, während die Chemie die Bildung von Azeton geradezu als ein Kriterium auf die Anwesenheit von verzweigten Kohlenstoffketten betrachtet.

Wenn man eine gerade Kohlenstoffkette oxydiert, fängt die Oxydation am Ende der Kette an. Eine Ausnahme bildet der Fall, wenn eine Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen vorhanden ist oder eine Hydroxylgruppe in der Kette vorkommt, wobei an dieser Stelle eine Sprengung der Kette unter Aldehyd- oder Säurebildung stattfindet:

$$R \cdot CH:CH\,R^1 + O_2 = R \cdot C(OH):C(OH) \cdot R^1 \text{ und}$$
$$R \cdot C(OH):C(OH)R^1 = R \cdot CHO + R^1 \cdot CHO \text{ oder}$$
$$R \cdot C(OH):C(OH)R^1 + O_2 = R \cdot CO \cdot OH + R^1 \cdot CO \cdot OH.$$

1) Cervello und Girgenti, Arch. di Fisiol. 1914. Bd. 9. S. 477.
2) Folin und Denis, Journ. of biol. Chem. 1914. Bd. 21. S. 183.

Dabei kann also nie ein Keton entstehen, weil die Sauerstoffanlagerung gleichzeitig an beide Kohlenstoffatome der Doppelbindung stattfinden muss.

Schreitet aber die Oxydation der Verbindung weiter fort, bis ein tertiäres Kohlenstoffatom davon betroffen wird, so tritt Ketonbildung ein:

$$R\cdot CH\langle^{CH_3}_{CH_3} + O_2 = R\cdot OH + CO\langle^{CH_3}_{CH_3}$$

Deshalb wird die Azetonbildung bei Oxydation gerade zur Erkennung des Vorhandenseins einer Isopropylgruppe — $CH\langle^{CH_3}_{CH_3}$ bei dem Studium der Konstitution organischer Verbindungen benutzt.

Schliesslich können auch Ketone durch die Oxydation von β-Oxysäuren entstehen. So entsteht Azeton aus β-Oxybuttersäure über Azetessigsäure:

$$CH_3\cdot CH(OH)\cdot CH_2\cdot COOH + O_2 = CH_3\cdot CO\cdot CH_2\cdot COOH + H_2O;$$
$$CH_3\cdot CO\cdot CH_2\cdot COOH + H_2O = CH_3\cdot CO\cdot CH_3 + CO_2 + H_2O.$$

Da wir nun wissen, dass die Kohlenhydrate wie die Fette weder verzweigte Kohlenstoffketten noch β-Oxysäuren vom Typus der β-Oxybuttersäure enthalten, dass dagegen im Eiweissmolekel die Bedingungen zur Bildung von β-Oxybuttersäure vorhanden sind, muss das Azeton aus Eiweiss entstehen.

Da ja die Ausscheidung von Esterschwefelsäuren vermehrt ist, hat es ja nichts Ueberraschendes, als Senator, Zuntz und ihre Mitarbeiter auch eine starke Vermehrung der Phenolausscheidung um das 3 bis 7fache fanden.

Endlich finden wir bei Watanabe und Sassa die Angabe, dass das Reduktionsvermögen des Harnes vermindert erschien.

Damit wäre unser Wissen über die Ausscheidungen durch den Harn im Hungerzustande erschöpft. Ueber die Ausscheidungen durch den Hungerkot wissen wir nur sehr wenig. Schon über die Reaktion des Kotes sind die Meinungen geteilt; während einige Forscher einen sauren Kot fanden, haben andere alkalische Reaktion festgestellt. Sicher ist, dass der reine Hungerkot wohl nur aus wenig Darmsekreten, die durch Rückresorption stark eingedickt sind, und ziemlich viel abgeschilfertem Darmepithel besteht.

Senator, Zuntz und Mitarbeiter fanden beim 10tägigen Hungern nur 220 g feuchten Kot mit 38,2 g Trockensubstanz, worin nur 2,0 g Stickstoff, aber 13,5 g Fett enthalten waren.

In einer späteren Untersuchung fand Zuntz[1]) bei einem sechstägigen Hungern im Kote durchschnittlich 2 g Trockensubstanz mit 0,11 g Stickstoff, 0,57 g Fett und 0,25 g Asche täglich. In beiden Fällen ist also die Fettausscheidung durch den Kot 5—7fach höher als die Stickstoffausscheidung.

Fassen wir jetzt unser im Vorstehenden dargelegtes Wissen über das Hungern zusammen, so sehen wir sofort, wie berechtigt unser eingangs ausgesprochener Vergleich des Hungerns mit einer ungenügenden einseitigen Fleischnahrung war. Anfangs werden die am leichtesten verbrennbaren Kohlenhydrate und das Fett des Organismus zum Schutz des Protoplasmas benutzt. Da das Fett nicht direkt, sondern auf dem Umwege über die Kohlenhydrate verbrannt werden kann, verschwindet das Fett, soweit es nicht als Konstituens in dem Zellenaufbau eingeht,

1) Zuntz, Virchow's Arch. 1893. Bd. 131. Supplementheft.

zuerst und dann sehr rasch die letzten Spuren von Kohlenhydraten aus dem Körper.

Ein vollständiges Vermeiden von Stickstoffverlusten ist trotz des Schutzes durch Kohlenhydrate und Fette auch bei reichlichen Gaben dieser Nährstoffe doch unmöglich, weil das Leben, das der Warmblüter besonders schon an sich an einen gewissen Verschleiss der Zellsubstanz gebunden sein muss. Sonst würde ja das Leben auch tatsächlich ein perpetuum mobile darstellen! Sobald dann die Vorräte an Fett und Kohlenhydraten im Organismus zur Neige gehen, muss der Organismus zum Aufbringen der nötigen Energiemenge seinen Bestand an Eiweisskörpern stark angreifen, d. h. er lebt dann von einseitiger Fleischkost.

Da beim Eiweisszerfall eine über die unorganischen Basen weit überwiegende Menge unorganischer und organischer Säuren entsteht, bildet sich im Laufe des Hungerns sehr rasch eine ausgesprochene Azidosis aus. Dabei können wir alle uns schon von der Azidosis in der Zuckerkrankheit bekannten Erscheinungen wiederfinden. Infolge des Basenmangels wird die Oxydation der Zerfallprodukte im Körper sehr mangelhaft. Die Harnstoffmenge geht verhältnismässig stark zurück, und dafür wird die Menge des Reststickstoffs verhältnismässig vermehrt. Ebenso werden im Harn die Aminosäuren, vor allem aber Ammoniak eine starke Zunahme erfahren, die beim letzteren sich sowohl absolut als auch relativ bemerkbar macht.

Ausser den anormalen stickstoffhaltigen Produkten treten sehr bald auch Azetonkörper im Harn auf, deren Menge ununterbrochen zunimmt.

Von unorganischen Säuren wird das Chlor, das ja nicht in organischer Bindung vorhanden ist und dessen Menge im Organismus also durch Eiweisszerfall nicht vergrössert wird, nach Möglichkeit retiniert, sobald ein etwaiger Ueberschuss ausgeführt worden ist.

Dagegen entstehen beim Zerfall von Körpersubstanz erhebliche Mengen Phosphorsäure, über deren Ausscheidung die Meinungen geteilt sind. Wenn man jedoch die Schwierigkeiten der Phosphorsäureausfuhr bei ungenügendem Basenbestand bedenkt, und sich vor Augen hält, dass diese Säure bei einer Ueberladung des Organismus sehr stark retiniert werden kann, kommt man zu folgendem Resultat:

Ist der Hungernde an reichlichen Eiweissgenuss gewöhnt, so wird er in seinem Körper schon grössere Phosphorsäuremengen gespeichert haben. Hört nun die Phosphorzufuhr auf, und wird nun eine der Eiweisszufuhr entsprechende Menge im Körper frei, so werden zunächst die Phosphatdepots entleert. Dann muss also bei solchen Leuten allmählich eine Verminderung der anfangs sehr hohen Phosphatausscheidung stattfinden. Bei Leuten dagegen, die an eiweissarme Kost gewöhnt sind, dementsprechend keine oder nur geringe Phosphatdepots besitzen, muss der Eiweisszerfall eine allmähliche, dem Eiweisszerfall entsprechende Vermehrung der Phosphatausscheidung im Laufe des Hungerns erfahren.

Mit dieser Ueberlegung stimmen auch die wenigen bekannt gewordenen Tatsachen überein.

Aehnlich wie bei der Phosphorsäure liegen auch die Verhältnisse bei den Schwefelverbindungen. Bei diesen finden wir aber bedeutende Verwicklungen durch die Fähigkeit des Schwefels, z. T. auch in nicht oxydiertem oder ungenügend oxydiertem Zustande die Nieren zu passieren. Die spärlichen vorliegenden Untersuchungsresultate genügen bei weitem nicht, über die dabei auftretenden Fragen Klarheit zu gewinnen.

Dass nach Ausscheidung des überschüssigen Kochsalzes das im Organismus nur spärlich vorhandene Natron im Verhältnis zu den beim Eiweisszerfall reichlicher auftretenden Kali in den Ausscheidungen zurücktritt, ist ja nur selbstverständlich. Da ausserdem das Eiweiss überhaupt wenig Basen enthält, muss ausserdem die Gesamtausfuhr der Alkalien im Hunger ein rasches Absinken aufweisen.

Dasselbe gilt auch für Kalk, und die von Zuntz und seinen Mitarbeitern konstatierte Mehrausscheidung lässt sich wohl tatsächlich auch nicht anders als durch Abbau der Knochen erklären. Wir wissen ja auch, dass wir selbst beim reinen Fleischfresser, wie beim Hunde, durch Darreichung von entblutetem Fleisch schliesslich eine schwere Osteoporose hervorrufen können. Die beim Eiweisszerfall im Uebermass entstehenden Säuren müssen ja unter allen Umständen abgesättigt werden, und der Organismus besitzt hierfür im Knochensystem einen grossen Reservevorrat an Basen. Zwar enthalten die Knochen verhältnismässig wenig Karbonate, aber das darin befindliche Trikalzium- oder Trimagnesiumphosphat kann durch Uebergang in Dikalzium- bezw. Magnesiumammoniumphosphat immer noch etwas Säure bilden, ohne dass dabei saure Substanzen von physiologisch deletärer Wirkung entständen.

Ueber die Magnesiaausscheidung im Hungerzustande sagen uns die bisherigen Versuche nichts, aber aus dem oben gesagten geht unzweideutig hervor, dass auch diese vergrössert sein muss.

Im übrigen können wir nur feststellen, dass gerade auf dem Gebiete des Mineralstoffwechsels unsere Kenntnisse auch im Hungerfalle geradezu kläglich sind.

Zum Schluss möchte ich noch mit einigen Worten die Frage der direkten Ursache zum Hungertode streifen. Da uns hierfür aus leichtverständlichen Gründen keine Versuche mit Menschen zur Verfügung stehen, müssen wir uns an den Tierversuch halten. Soviel hat man jedoch beim Menschen konstatieren können, dass die Kinder mit ihrem lebhafteren Stoffwechsel überhaupt schneller als der Erwachsene dem Hungertode verfallen. Das Kind stirbt schon, wenn keine anderen Umstände den Eintritt des Todes beschleunigen, wenn der Verlust an Körpermaterial etwa 25 pCt. beträgt, während beim Erwachsenen der Tod erst bei einem Verlust von 40—50 pCt. des Körpermaterials eintritt.

Gewöhnlich führt ein Herzstillstand „durch Entkräftung“ den Tod herbei und Schulz, Mangold, Stübel und Hempel[1]) betrachten deshalb die übermässigen

1) Schulz, Mangold, Stübel und Hempel, Pflüg. Arch. 1906. Bd. 114. S. 419.

Eiweissverluste als die direkte Ursache des Hungertodes. Sie geben aber zu und heben sogar ausdrücklich hervor, dass auch Autointoxikationen vorkommen, die zum vorzeitigen Ende führen können. Ausserdem können allgemein herabgesetzte Widerstandsfähigkeit, vor allem höheres Alter und krankhafte Zustände, ganz besonders auch psychische Einflüsse den Tod so beschleunigen, dass das Ende schon nach 3—4 tägigem Hungern eintritt.

Interessant ist die Frage, weshalb nicht beim Hungertode wie bei der Uebersäuerung in dem Diabetes das Koma das Ende herbeiführt. Die Erklärung haben wir wohl darin zu suchen, dass wir beim Diabetiker eine gewisse Nierenschädigung, besonders durch die fast stets vorhandene Kreatinausscheidung dokumentiert, annehmen müssen, dann wohl auch die Oxydationsfähigkeit beim Diabetiker konstitutionell eine geringere als beim normalen Menschen ist. Diese beiden Ursachen fallen beim Hungertode weg. Ausserdem aber habe ich wiederholt beim Diabetiker das explosionsartige Auftreten von Eiweisszerfall beobachten können, obgleich keine wahrnehmbaren äusseren Ursachen für einen solchen Zerfall vorhanden waren. Tritt nun beim Diabetiker bei an sich schon schlechtem Zustande ein derartiger Zerfall ein, so können die Zerfallsprodukte nicht rasch genug wegoxydiert werden und führen eine Ueberladung des Organismus mit sauren Produkten herbei, die zum Erstickungstode führt.

Auch beim Hungernden beobachten wir im prämortalen Stadium eine plötzlich einsetzende Steigerung des Eiweisszerfalls, und Fr. N. Schulz[1]) nimmt deshalb auch an, dass die Schädigung, welche jede Zelle während der Hungerzeit durch den allmählichen Proteinzerfall erleidet, schliesslich zu einem Massensterben der Zellen führt. Kaufmann widerspricht zwar dieser Anschauung und will auch durch seine Versuche bewiesen haben, dass die direkte Ursache zum gesteigerten Proteinzerfall in dem Wegfallen des durch das Körperfett den Zellen bis dahin gewährten Schutzes zu suchen sei. Wahrscheinlich hat wohl Kaufmann recht, aber das Resultat bleibt auf jeden Fall eben eine prämortale Steigerung des Eiweisszerfalles.

Dass dann die Todesursache nicht in Erstickung (Koma), sondern einfach in Herzstillstand aus Schwäche erfolgt, lässt sich teilweise daraus erklären, dass beim Hungernden im Gegensatz zum Diabetiker das Oxydationsvermögen verhältnismässig besser funktioniert. Dass aber der „Herzstillstand aus Schwäche" erfolgt, ist jedoch keine Erklärung, sondern eigentlich nur eine Umschreibung der Tatsachen.

Bei der Untersuchung der Organe von Menschen oder Tieren, die Hungers gestorben sind, hat man gefunden, dass der Eiweisszerfall vor allem auf Kosten der willkürlichen Muskulatur zu Stande kommt, während die autonomen Muskeln, vor allem das Herz, viel weniger davon betroffen werden[2]). Die wahre Erklärung der Todesursache wird deshalb wahrscheinlich sein, dass schliesslich auch die Herzmuskulatur durch den Eiweisszerfall so angegriffen wird, dass teils aus rein mechanischen Gründen, vielleicht aber auch durch die Anhäufung der Zersetzungsstoffe in der Herzmuskulatur diese nicht mehr funktionieren kann.

Wir haben erwähnt, dass reichliche Wasserzufuhr während des Hungerns eine vermehrte Ausscheidung von Stickstoffverbindungen herbeiführt. Manche Verff. haben daraus schliessen wollen, dass die Wasserzufuhr einen vermehrten Eiweisszerfall begünstigt. Aber dann sollte bei Wasserzufuhr der Tod beschleunigt werden, während die Erfahrung gerade das Gegenteil beweist. Wir müssen deshalb wohl Brugsch zustimmen, dass die vermehrte Stickstoffausfuhr bei Wasserzufuhr als ein Ausschwemmen von Stickstoffschlacken aufzufassen sei, wodurch gerade das Leben verlängert wird.

1) Schulz, Pflüg. Arch. 1899. Bd. 76. S. 379.
2) Vgl. Tigerstedt, Physiologie des Menschen.

Wird dagegen durch irgendwelche Umstände die Ausfuhr der Schlacken verringert, dann treten die von Schulz und seinen Mitarbeitern beobachteten Autointoxikationen auf, die dann rasch zum Tode führen müssen.

Endlich möchte ich auf noch eine Erfahrung aufmerksam machen. Allgemein wird das Hungern vom Menschen als ein ganz entsetzlicher Zustand aufgefasst, der zu den schwersten Leiden führen müsse. Deshalb sind die Kranken auch viel leichter für eine Schrothkur als für eine Hungerkur zu haben, so dass Sanatorien bestehen, die nur die Schrothkur als Spezialität ausführen, wogegen Anstalten für Hungerkuren überhaupt nicht existenzfähig sind. Und doch liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Gerade das Verabreichen von zu wenig trockner Nahrung bei zu geringer Flüssigkeitszufuhr ruft schwere Schmerzempfindungen hervor, die oft genug vollkommen unerträglich werden. Dagegen stimmen alle Beobachter darin überein, dass das Hungern bei genügender Wasserzufuhr an sich schmerzlos ist, sobald das psychische Gewohnheitsmoment überwunden ist. Das ist gewöhnlich aber schon nach zwei Tagen der Fall, und nachher spüren die Patienten keinen Hunger mehr, ja sie bezeigen oft genug einen Widerwillen gegen Nahrungszufuhr.

Dass beim unfreiwilligen Hungern dieser Zustand so unerträglich empfunden wird, dass sich häufig genug Wahnsinn einstellt, liegt in den äusseren Verhältnissen begründet. Gewöhnlich ist nicht nur die Nahrungszufuhr sondern auch die Flüssigkeitszufuhr unterbunden, und darin stimmen alle Erfahrungen überein, dass Dursten weit unerträglicher als Hungern empfunden wird. Hierzu kommt das psychische Moment, die Ungewissheit, ob oder wann man jemals wieder Gelegenheit zur Nahrungsaufnahme bekommen wird. Und was das bedeutet, sehen wir aus den häufigen Fällen, wo die Leute den Selbstmord dem gezwungenen Weiterhungern vorziehen.

Wie wir aus dem Vorhergehenden sehen, haben weitaus die Mehrzahl der Forscher sich beim Studium der Erscheinungen beim Hungern ganz oder fast ausschliesslich auf die Untersuchung des Stickstoffwechsels beschränkt. Ganz besonders stiefmütterlich ist hier wie bei allen Stoffwechseluntersuchungen der Mineralstoffumsatz weggekommen, so dass wir darüber so gut wie nichts wissen. Als mir deshalb vor vielen Jahren die Gelegenheit zur Untersuchung eines Hungernden geboten wurde, habe ich die Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung gerade des Mineralstoffwechsels aufgenommen.

Der uns zu dieser Untersuchung zur Verfügung stehende Patient war selbst ein tüchtiger Arzt, 50 Jahre alt. Herr N. war seit Jahrzehnten an eine sehr mässige und vernünftige Lebensweise gewöhnt und trieb viel Sport, besonders während seiner gewöhnlich deshalb auch auf den Winter verlegten Ferien. Er stammte aus einer gichtisch veranlagten Familie und muss selbst als Arthritiker angesprochen werden, wenn er auch nicht unter ausgesprochenen gichtischen Anfällen zu leiden hatte. Er war stets bemüht seine Diät nach den Vorschriften von Dr. Heinrich Lahmann einzurichten und hierin lag wohl meines Erachtens der Grund seiner gichtischen Veranlagung. Lahmann hat ja Mehlspeisen und Hülsenfrüchte, besonders aber Reis und Quark sehr bevorzugt, wozu er von den ganz fehlerhaften Analysen in der damaligen Literatur veranlasst wurde; hätte Lahmann die uns heute zu Gebote stehenden Analysen gekannt, wäre er jedenfalls mit der Empfehlung von Quark

und Mehlspeisen vorsichtiger gewesen und hätte wahrscheinlich ganz auf Reis und Hülsenfrüchte in seinen Kurdiäten verzichtet.

Die Empfehlung dieser beiden Nahrungsmittel haben zweifellos sehr viel geschadet, indem die Leute dann so häufig und zwar besonders hinsichtlich Quark zuviel davon zu sich genommen haben, wobei sie in dem Glauben waren, dass sie sich selbst grossen Nutzen brachten. Tatsächlich wird aber, wie ich auch bei so vielen anderen Kranken habe feststellen können, eine an sich vernünftige Diät dadurch zu stark mit Säuren belastet und damit schädlich.

Ich erinnere mich ganz besonders eines Falles. Es war ein Gymnasialprofessor, der ebenfalls seit Jahrzehnten „nach Lahmann" lebte. Auch er hat Reis, Haferflocken, Hülsenfrüchte und Quark bevorzugt, dagegen die „übermässig kalireichen" Kartoffeln vermieden, dafür aber als Natriumträger viel Kochsalz verwendet. „Trotzdem" litt er seit Jahren schwer an Gicht! Kein Wunder bei einer derart übersäuerten Kost! Als der Pat. dann zu uns kam, zeigte sein Harn u. a.:

Reaktion gegen Phenolphthalein . . .	55 Säureäquivalente
„ „ Lakmus	23 „
„ „ Kongo	60 Basenäquivalente
„ „ Methylorange	57 „

Reststickstoff . . .	0,8916 g =	fast 16	pCt.	vom	Gesamt-N
Ammoniak	0,4979 g =	„ 7	„	„	„
Harnsäure	0,6702 g =	„ 4	„	„	„
Kreatinin	1,0993 g =	„ 7	„	„	„
Aminostickstoff . .	0,2870 g =	„ 5	„	„	„

so dass etwa 38 pCt. des Stickstoffs unvollständig oxydiert waren! Das Lösungsvermögen des Harnes war nur 0,1287 g Harnsäure täglich.

Prof. K. kam mit akutem Gichtanfall hier an. Er hat weiter gar keine Kur getrieben, nur sein Essen vernünftig, d. h. basenreich eingerichtet. Der Erfolg war ein Verschwinden des Anfalles in drei Tagen. Nach sechs Wochen, als er meine Beobachtung verliess, zeigte der Harn folgendes Aussehen:

Reaktion gegen Phenolphthalein . . .	22 Säureäquivalente
„ „ Lakmus	18 Basenäquivalente
„ „ Kongo	65 „
„ „ Methylorange	62 „

Reststickstoff . . .	0,3843 g =	fast 6	pCt.	vom	Gesamtstickstoff
Ammoniak	0,1968 g =	„ 3	„	„	„
Harnsäure	0,2627 g =	„ 4	„	„	„
Kreatinin	0,8837 g =	„ 12	„	„	„
Aminostickstoff . .	0,1422 g =	„ 2	„	„	„

so dass nur noch 27 pCt. des Gesamtstickstoffs mangelhaft oxydiert waren. Dabei war das Lösungsvermögen des Harnes für Harnsäure auf 0,9876 g täglich gestiegen.

Trotzdem keine Kur vorgenommen noch irgendwie strenge Diät eingehalten wurde, ist es doch in diesem Falle gelungen, einfach durch vernünftige Nahrung eine ganz wesentliche Verbesserung hervorzurufen. Die Besserung im Oxydationsvermögen wird noch augenfälliger, wenn wir vom Kreatinin absehen, das ja ein im Organismus nicht oxydierbares normales Stoffwechselprodukt vom normal im Blut vorhandenen Kreatin darstellt. Vor der Beobachtung betrug dann der unvollständig oxydierte Stickstoff etwa 31—32 pCt. vom Gesamtstickstoff, nachher nur noch 15 pCt.!

Derartige Beispiele könnte ich in Menge anführen. Sie beweisen, dass man ganz gut „nach Lahmann" leben und doch Stoffwechselerkrankungen bekommen

kann, während umgekehrt die sinngemässe Ernährung nach Lahmann Gesundung von Stoffwechselerkrankungen mit sich bringt.

Auch der sonst so vorsichtige und vernünftige hier in Frage kommende Arzt ist sicher ein Opfer der übermässigen Einschätzung von Mehlspeisen und Quark geworden. Kurz und gut, er fühlte sich durch gichtische Anwandlungen in seiner angestrengten Tätigkeit belästigt und hoffte, dass eine Fastenkur da wesentliche Abhilfe leisten würde.

Nachdem der Patient noch eine Sylvesterfeier mitgemacht hatte, fing das Fasten am 1. Januar 1911 an. Die beiden ersten Tage wurde nur etwas reines Wasser genossen, von da ab etwas gesüsster Nährsalz- oder Apfeltee gegen den Durst genommen. Der Verlauf der Kur wird am besten durch die eigenen Aufzeichnungen des Patienten dargelegt, die wir hier unten folgen lassen.

Kurbericht.

1. 1. 1911. Beginn des Fastens. Nettogewicht: 57 kg. Puls: 76. Tonometer: 117. Hämoglobin: 80—85 pCt. Temperatur: 36,5°. Ab und zu ein Schluck Wasser. Hunger.

2. 1. Gewicht: 56,5. Puls: 72. Tonometer: 109. Temperatur: früh 36,4°. Uraturin. Entleerungsklystier $1^1/_4$ Liter Wasser. Ab und zu ein Schluck Wasser. Hunger.

3. 1. Gewicht: 55,6 kg. Puls: 72—70. Temperatur: früh 36,1°, abends 36,4°. $^3/_4$ Liter Nährsalztee am Tag. Ein bescheidener Versuch zu rauchen, führt zu einem Nikotinkollaps. Von früh an recht matt und schlapp; mehrfach Treppen gestiegen; danach viel hartes und hörbares Herzklopfen. Gegen Abend etwas frischer. Früh frostig, kalte Hände und Füsse. Weniger Hunger,

4. 1. Puls: 66. Tonometer: 100. Temperatur: 36,3°. $^3/_4$ Liter Apfeltee und Nährsalztee. Unruhige und traumreiche Nacht, gegen Morgen häufiges Erwachen. Vermehrte Schmerzen in dem im Sommer verrenkten linken Mittelfinger und im rechten Iliopsoas. Früh kurze kalte Abreibung. Danach 35 Minuten Spaziergang. Kalte Hände und Füsse. Nicht besonders matt, aber müde im Kreuz. 3 Stunden gelegen. Mittags bei Tisch vorgelesen. Nachmittags bessere Wärme. Abends noch $^1/_2$ Liter Entleerungsklystier, früh zu Bett gegangen. Abends Gewicht: 55,1 kg. Puls: 60. Temperatur: 36,4°.

5. 1. Gewicht: 54,1 kg. Puls: 60. Temperatur: 36,3°. Etwa $^3/_8$ Liter Apfeltee. Früh Abreibung, $^1/_2$ Stunde Spaziergang, danach 3 Stunden gelegen. Anfangs viel kalte Hände und Füsse. Belegte Zunge, starker Foetor ex ore, Gurren in den Därmen. Mehr Schmerzen in der Lumbosakralgegend. $1^1/_2$ stündiger Besuch eines Freundes; nachmittags drei Besuche von je $^3/_4$ Stunde Dauer, die sehr ermüdeten. Dann aber abends sehr frisch und warm; allerhand schriftliche Arbeiten mit Frische und Leichtigkeit erledigt, gelesen. Subjektives Wohlgefühl, aber reizbar. Abends Gewicht: 54,1 kg. Puls: 56. Temperatur: 36,4°.

6. 1. Früh Gewicht: 53,9 kg. Puls: 53. Temperatur: 36,3°. $^3/_4$ Liter Nährsalztee und echten Tee mit Zitrone. Belegte Zunge, weniger Foetor. Nachts von 3 Uhr an sehr schlecht geschlafen (Schneefall), viel wach gelegen und gefroren, wirre Träume; früh kalte Waschung in heissem Wasser stehend. Danach $^1/_4$ Stunde Spaziergang (sehr ermüdend), dann $2^1/_2$ Stunde Ruhe. $^1/_2$ Stunde Besuch. Nachmittags $1^1/_4$ Stunde Ruhe, dann 2 Stunden Unterhaltung mit Gästen, die nicht besonders ermüdete. Abends Gewicht: 53,9 kg. Puls: 55. Temperatur: 36,4°.

7. 1. Früh Gewicht: 53,4 kg. Puls: 55. Temperatur: 36,4°. 3/4 Liter Apfeltee. Von 3 Uhr an wieder sehr unruhig geschlafen, viel wach gelegen. 1/2 9 kalte Waschung und 1/4 Stunde Spaziergang (widerwillig). Viel gelegen bei offener Balkontür. 1 Stunde Besuch. Grosse Schwäche und Hungergefühl, letzteres wohl autosuggestiv gesteigert, weil das Fasten heute beendet werden sollte. Abends Klystier 1/2 Liter 23°. Abends Gewicht: 53,4 kg. Puls: 52. Temperatur: 36,4°.

8. 1. Gewicht: 53,3 kg. Puls: 64. Temperatur: 36,4°. Frühstück: 1 Zwieback, 1 Nährsalzhaferkakes, 2 Löffel Quakerreis, 1 Teelöffel Honig, 1/2 Apfel. 1/4 Tasse Kakao. Mittags: Passierte Gemüsesuppe usw. Sehr gute Nacht. Desgl. Befinden. Sehr spärlicher Urin mit starkem Uratabsatz.

9. 1. Gewicht: früh 53,3; abends 54,1. Wenig Appetit; noch stark belegte Zunge, schlechter Geschmack. Ganz spärlicher Urin mit starkem Uratabsatz.

10. 1. Gewicht: früh 54,1 kg. Abends 54,4 kg. Befinden wie gestern. Einmal Urin gelassen, der schon trüb (Urate) gelassen wurde.

11. 1. Gewicht: früh 54,1 kg. Abends 55,2 kg. Sehr wenig Uraturin. Abends 1 Glas Sekt.

12. 1. Gewicht: früh 54,4. Abends 55,2 kg. Früh 1/2 Tamarinde. Urin etwas reichlicher. Abends 1 Glas Rotweinpunsch.

13. 1. Gewicht: früh 55,2 kg.

Dass die Kur schon nach einer Woche unterbrochen wurde, lag nicht an dem Willen des Patienten, denn er hatte sich am 6. Tage ganz gut mit dem Fasten abgefunden und war bereit die Kur weiter fortzuführen. Wir fanden aber schon am 6. 1. ein so starkes Basendefizit in den Ausscheidungen, dass es uns zu beunruhigen anfing. Dabei wurde die Herztätigkeit, obgleich der Puls noch regelmässig ging, so schwach, dass der überwachende Arzt, Herr Prof. Dr. Heinrich Kraft nicht die Verantwortung eines längeren Fastens tragen konnte[1]). Am 8. 1. wurde deshalb mit einer vorsichtigen Nahrungszufuhr angefangen. Sicherlich trug zu der Herzschwäche auch der Umstand bei, dass der Patient so ausgedehnte Besuche bekam, die zur andauernden gesteigerten Anstrengung führten. Nach den Erfahrungen der Aerzte, die sich längere Zeit mit Fastenkuren beschäftigt haben, bedeutet stets eine derartige geistige Anstrengung während des Fastens ein schädigendes Moment.

Sehr bezeichnend war dabei, dass der Patient, der seit dem zweiten Hungertage kein Hungergefühl gehabt hatte und auch nachher bei beginnender Nahrungszufuhr fast Widerwillen gegen die Nahrung hatte, am 7. Tage ein sehr starkes Hungergefühl verspürte. Er führt dies selbst wohl ganz richtig auf psychische Einflüsse zurück: durch die für den nächsten Tag in Aussicht gestellte Nahrungszufuhr wurde die Begierde wach gerufen und durch die Vorstellungen des zukünftigen Essens dann der Schmerz erzeugt.

Diese Untersuchung fiel in eine für mich sehr ungünstige Zeit. Ich hatte damals keine Hilfe im Laboratorium und war schon mit einer

1) Carrington (Vitality, Fasting and Nutrition. Rebman Ltd., London) warnt besonders vor der Fortsetzung der Kur beim Schwächerwerden des Herzens.

grösseren Untersuchung beschäftigt. Deshalb war es mir unmöglich, die analytische Untersuchung bei diesem Falle so weit auszudehnen, wie ich es sonst gern getan haben würde. Immerhin habe ich das Möglichste geleistet, wie aus folgender Uebersicht hervorgeht.

In der Zufuhr wurden bestimmt: Trockensubstanz, Gesamtstickstoff, Fett, Gesamtgehalt an Kohlenhydraten, Rohfaser, freie organische Säuren, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Chlor, Kali, Natron, Kalk und Magnesia.

Im Kot wurden dieselben Bestimmungen ausser den darin nicht vorhandenen freien organischen Säuren ausgeführt.

Im Harn wurde ausserdem noch spezifisches Gewicht, optisches Drehungsvermögen, Indikan, Reduktionsvermögen, Harnstoff, Harnsäure, Ammoniak, Kreatinin, Esterschwefelsäure und Neutralschwefel bestimmt.

Die analytische Methodik war genau dieselbe wie die in Birkner's[1]) und meiner Arbeit über den Stoffwechsel bei Entfettungskuren, weshalb ein weiteres Eingehen darauf sich hier erübrigt. Nur eine Bestimmung, die des Kreatinins, wurde neu aufgenommen, und zwar geschah diese nach der Methode von Salkowski, wie ich sie schon in der dritten Hämophiliearbeit[2]) geschildert habe.

Während des Fastens fand ja keine Nahrungszufuhr statt, sondern der Patient hat nur etwas Flüssigkeit zu sich genommen. Ueber die hierdurch bewirkte Zufuhr gibt die 1. Tabelle Aufschluss.

In der 2. Tabelle folgt dann die Nahrungsaufnahme nach der Fastenkur. Wie man sieht, geschah die Energiezufuhr anfangs sehr vorsichtig, so dass man erst vom fünften Tage der Nahrungsaufnahme ab die Nahrung als normal betrachten kann.

Die 3. Tabelle gibt Aufschluss über die Ausscheidungen durch den Darm. Ich möchte dann gleich darauf aufmerksam machen, dass auch bei dieser Untersuchung der Hungerkot gegen Lakmus in normaler Weise alkalisch reagierte. Die Kotmengen vom 7. und 9. Tage wurden zusammen analysiert, weil die Mengen so gering waren. Die am 11. erfolgte Ausscheidung von reinem Hungerkot war eigentlich eine Ueberraschung; ich hatte nur noch mit Spuren gerechnet, die nicht mehr analysierbar gewesen wären. Da nun doch eine verhältnismässig so grosse Ausleerung stattfand, musste diese gesondert untersucht werden. Erst am 12. Tage erschien dann die glatte Abgrenzung, wobei von Hungerkot auch nichts mehr wahrzunehmen war.

Die 4. Tabelle bringt dann die Zusammensetzung des Harnes und in der 5. ist die tägliche Ausscheidung durch die Nieren enthalten.

Wie schon gesagt wurde, wurde die Untersuchung hauptsächlich zum Studium der Mineralstoffausscheidung unternommen. Da jedoch auch eine Menge anderer Stoffe im Harn bestimmt wurde, verlohnt es sich doch, auch auf ihre Ausscheidung einzugehen.

1) Birkner und Berg, Zeitschr. f. klin. Med. 1913. Bd. 77. H. 6.
2) Berg, Zeitschr. f. klin. Med. 1918. Bd. 85. H. 5.

Tabelle 1.

Tägliche Zufuhr durch Tee in Grammen. (Versuch: Hungerkur von Dr. N. im Januar 1911.)

Datum	Stickstoff	Eiweiss	Zucker	Freie Säure	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	P_2O_5	SO_3	Cl
3. 1.	0,5884	3,6775	5,3825	0,7088	0,2098	0,0679	0,0238	0,0076	0,0089	0,0933	0,0567
4. 1.	0,6697	4,1856	13,7485	1,2888	0,2011	0,0392	0,0240	0,0075	0,0191	0,0443	0,0213
5. 1.	0,4876	3,0475	13,5800	0,9988	0,1643	0,0265	0,0134	0,0062	0,0128	0,1597	0,0078
6. 1.	0,5016	3,1350	0	0,8377	0,0616	0,0679	0,0228	0,0068	0	0,1365	0,0078
7. 1.	0,5576	3,4850	15,4780	1,3532	0,3104	0,0700	0,0163	0,0063	0,0319	0,0853	0,0177

3. 1.: 600 ccm Apfel- und Nährsalztee. 4. 1.; 730 ccm Apfel- und Nährsalztee. 5. 1.: 650 ccm Apfeltee. 6. 1.: 700 ccm Nährsalztee mit etwas Zitronensäure. 7. 1.: 700 ccm Apfeltee.

Tabelle 2.

Tägliche Zufuhr durch Nahrung in Grammen. (Versuch: Hungerkur von Dr. N. im Januar 1911.)

Datum	Trocken-substanz	N	Eiweiss	Fett	Kohlen-hydrate als Dextrose	Roh-faser	Freie Säure	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	P_2O_5	SO_3	Cl	Daraus berechnet Kochsalz
8. 1.	114,91	1,9595	12,2469	6,7008	40,3754	2,7969	3,4496	0,8641	0,9273	0,1580	0,1327	0,3699	0,8891	1,4704	2,4241
9. 1.	186,32	4,1226	25,7663	25,8747	108,0869	4,0457	8,4483	1,8044	1,3526	1,1383	0,2011	1,6323	0,7213	2,3078	3,8047
10. 1.	126,01	3,0379	18,9869	25,0536	109,9213	5,1766	5,1322	1,5630	1,0367	0,5620	0,1939	0,6707	0,9396	1,7766	2,9289
11. 1.	268,95	5,0257	31,4106	56,4674	163,9973	5,6721	2,0790	3,2976	1,6890	1,0385	0,3447	0,7361	1,0899	2,7100	4,4675
12. 1.	345,45	5,6757	35,4731	61,6389	260,6909	8,8853	8,7106	3,1320	1,7999	0,8631	0,4647	1,4016	1,1942	2,5082	4,1351
13. 1.	423,00	7,9468	49,6675	105,2479	218,9237	9,7809	7,5872	4,1570	3,5527	0,9887	0,4138	1,9714	2,0405	3,9102	6,4464

Tabelle 3.

Ausscheidung durch Kot in Grammen. (Versuch: Hungerkur von Dr. N. im Januar 1911.)

Datum	Trocken-substanz	N	Eiweiss	Fett	Kohlen-hydrate als Dextrose	Rohfaser	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	P_2O_5	SO_3	Cl	Daraus berechnet Kochsalz
3. 1.	15,8363	1,1228	7,0175	2,7256	1,0208	1,6047	0,5058	0,1873	0,5464	0,1652	0,6297	0,1516	0,2669	0,4400
7. u. 9. 1.*)	13,2252	1,0124	6,3275	1,7206	0,6156	0,7125	0,1778	0.0755	0,1096	0,0235	0,1649	0,2707	0,1040	0,1715
11. 1.*)	4,3059	0,2696	1,6850	0,5018	0,1361	0,3907	0,4412	0,0202	0,3532	0,0467	0,4789	0,1582	0,1171	0,1931
12. 1.	34,0457	1,9766	12,3538	4,2562	2,6683	3,0532	1,0481	0,1792	1,6545	0,5431	1,2322	0,3033	0,1819	0,2999
13. 1.	20,3598	1,3448	8,4050	2,8584	1,7158	1,9646	0,4867	0,3210	1,1707	0,2782	1,3336	0,5250	0,1115	0,1838

*) Hungerkot!

Zunächst möchte ich daran erinnern, dass der Patient am Tage vor dem Beginn des Fastens eine Sylvesterfeier mitgemacht hatte. Wenn er sich dabei auch sehr mässig verhalten hat, so hat die Nahrungszufuhr am Sylvesterabend doch sicherlich das normale Mass überschritten. Hierin haben wir wohl die Erklärung für die Tatsache zu suchen, dass der Patient am ersten Tage so gewaltige Stickstoffmengen durch den Harn ausschied, sogar noch mehr als am vorhergehenden Tage.

Gleichzeitig war die Ernährung am Sylvestertage auch noch sehr säurereich, wie aus dem Säuregrad des Harnes am ersten Hungertage, noch mehr aus der Tabelle 11, wo die Ausscheidungen in Verbindungsgewichten ausgerechnet sind, hervorgeht; auch war die Ausscheidung der sauren Stoffe am ersten Hungertage sehr stark erhöht. Ich werde nachher nochmals auf diese beiden Tatsachen zurückkommen, musste sie aber schon jetzt erwähnen, weil sie im Laufe unserer weiteren Untersuchungen mehrfach eine Rolle spielen werden.

Das spezifische Gewicht des Harnes zeigt gewaltige Schwankungen und ist teilweise unter-, teils übernormal. Der erste Hungertag stand noch unter dem Einfluss der Weinzufuhr des vorhergehenden Tages, weshalb sich die grosse Harnmenge und das geringe spezifische Gewicht ohne weiteres erklären lassen. Dazu kommt, dass der Patient an diesem wie an folgendem Tage grössere Wassermengen zu sich genommen hat. Als dann am dritten Tage $^3/_4$ Liter Nährsalztee getrunken wurde, hätte man einen reichlichen niedrig gestellten Harn erwarten sollen. An diesem Tage setzte aber eine Vermehrung des Stickstoffzerfalls ein, und die dabei plötzlich auftretenden sauren Substanzen haben wohl die an diesem Tage auftretende Harnverhaltung verursacht. An den beiden folgenden Tagen besserten sich Harnmenge und spezifisches Gewicht. Am sechsten Tage setzt wieder ein noch stärker gesteigerter Eiweisszerfall und damit eine Verminderung der Harnmenge bei Erhöhung des spezifischen Gewichtes ein.

Bei Beginn der Nahrungszufuhr sank die Harnmenge wieder ab, aber da jetzt die Zufuhr von Energie dem Eiweisszerfall entgegenarbeitete, blieb das spezifische Gewicht normal und stieg erst beim Uebergang zur konzentrierten Ernährung wieder etwas an.

Das optische Drehungsvermögen war vor der Kur etwas erhöht und zwar negativ, wurde unter dem Einfluss des Hungerns normal, um dann mit dem gesteigerten Eiweisszerfall am sechsten Tage stark anzusteigen. Erst beim Uebergang zur kräftigen Ernährung sank es wieder auf eine einigermassen normale Höhe herab.

Dies hängt auf das engste mit dem Reduktionsvermögen des Harnes gegenüber der Fehling'schen Lösung zusammen. Ich hatte schon 1909 beobachtet, dass der Harn des Diabetikers in den zuckerfreien Zeiten, noch häufiger aber der Harn des Gichtikers wie auch bei einigen anderen Krankheiten ein gesteigertes Reduktionsvermögen be-

sitzt, obgleich der Harn frei von Traubenzucker ist, und sogar eine gesteigerte Linksdrehung aufweist. Dabei scheidet sich jedoch kein roter Niederschlag aus, auch ist die Flüssigkeit nicht nachher klar und tiefblau, wie bei der Anwesenheit von Zucker, sondern sieht ungefähr

Ta-

Eigenschaften und Zusammensetzung

Datum	Spez. Gewicht $D\frac{15}{15}$	Optisch. Drehungsvermögen		Reduktionsvermögen	Indikan	Gesamtstickstoff	Harnstoff	Harnsäure	Ammoniak	Kreatinin	Reststickstoff
		ursprünglich Grade	nach Bleiessig + NH_3 Grade								
31. 12.	1,0142	— 0,16	— 0,02	erhöht	normal	8,7422	6,9999	0,4633	0,5751	0,4870	4,6675
1. 1.	1,0089	— 0,16	— 0,02	„	„	6,1715	7,6911	0,3970	0,3860	0,4129	1,9794
2. 1.	1,0094	— 0,05	— 0,01	normal	„	5,0086	7,8280	0,4559	0,1670	0,8405	0,7543
3. 1.	1,0300	— 0,05	— 0,01	„	„	33,3097	24,1602	1,5465	1,3015	3,4523	19,1675
4. 1.	1,0136	— 0,10	— 0,02	etwas erhöht	„	35,2541	29,7975	0,3924	0,8285	1,1292	20,1187
5. 1.	1,0078	— 0,10	— 0,05	„ „	„	21,6456	17,1906	0,3421	0,6791	0,9150	12,6118
6. 1.	1,0223	— 0,20	— 0,08	stark erhöht	„	43,0576	32,0472	0,8427	1,8290	2,0315	25,5641
7. 1.	1,0245	— 0,30	— 0,10	„ „	„	37,9071	27,3962	0,5454	1,7846	1,9257	22,7586
8. 1.	1,0135	— 0,20	— 0,03	„ „	etwas erhöht	27,9756	23,0446	0,5894	1,6472	1,1719	15,2362
9. 1.	1,0142	— 0,20	— 0,02	„ „	„ „	30,0504	21,8573	2,1539	1,5011	2,0641	17,1319
10. 1.	1,0173	— 0,20	— 0,02	„ „	„ „	27,9396	16,2896	2,7873	1,7827	2,6463	16,9932
11. 1.	1,0192	— 0,20	— 0,02	„ „	„ „	26,6453	16,1313	2,2748	2,1111	1,5766	16,0376
12. 1.	1,0227	— 0,12	— 0,01	etwas erhöht	„ „	28,8789	19,1721	2,5368	1,5089	1,6646	17,2277
13. 1.	1,0244	— 0,10	— 0,01	„ „	normal	32,0440	22,4953	1,5654	1,0784	2,5024	19,2087
14. 1.	1,0246	— 0,10	— 0,01	„ „	„	26,2090	20,7200	1,0547	0,4373	0,6682	15,5813

Ta-

Tägliche Ausscheidung durch

Datum	Harnmenge in Kubikzentimetern	Arthritose	β-Oxybuttersäure	Azeton	Gesamtstickstoff	Harnstoff	Harnsäure	Ammoniak	Kreatinin	Reststickstoff
31. 12.	1050	1,7227	0	0	9,1792	7,3499	0,4865	0,6039	0,5114	4,9009
1. 1.	1870	4,0906	0	0	11,5405	13,8440	0,7424	0,7218	0,7721	3,7015
2. 1.	900	0,5625	0	0	4,5078	7,0451	0,4103	0,1503	0,7564	0,6789
3. 1.	290	0,1812	0	0	9,6598	7,0065	0,4485	0,3774	1,0012	5,5586
4. 1.	580	0,7250	0	+	20,4475	17,2827	0,2276	0.4805	0,6549	11,6688
5. 1.	970	0,7578	1,0034	+	20,9962	1[illegible],6748	0,3318	0,6587	0,8875	12,2334
6. 1.	375	0,7031	0,7759	+	16,1466	12,0177	0,3160	0,6859	0,7618	9,5865
7. 1.	370	1,1562	0,9517	+	13,9611	10,1366	0,2018	0,6603	0,7125	8,4206
8. 1.	630	1,6734	0,2172 ?	+	17,6246	14,5181	0,3712	1,0377	0,7385	9,5988
9. 1.	345	0,9703	0	+	10,3673	7,5408	0,7431	0,5179	0,7121	5,9105
10. 1.	260	0,7312	0	0	7,2642	4,2353	0,7247	0,4635	0,6880	4,4182
11. 1.	270	0,7594	0	0	7,1942	4,3554	0,6142	0,5700	0,4257	4,3302
12. 1.	310	0,5328	0	0	8,9524	5,9433	0,7864	0,4678	0,5160	5,3406
13. 1.	350	0,4922	0	0	11,2154	7,8735	0,5479	0,3774	0,8759	6,7230
14. 1.	530	0,7453	0	0	13,8909	10,9817	0,5590	0,2317	0,3541	8,2581

so aus, wie ein zuckerreicher Harn im ersten Moment des Erwärmens mit Fehling'scher Lösung. Die Flüssigkeit verfärbt sich, wird je nach der Stärke der Reaktion opaleszierend grünlich, undurchsichtig gelbgrün oder endlich hell olivgelb. Bei längerem Stehen scheidet sich dann ein

belle 4.

des Harnes in Grammen pro Liter.

P_2O_5	Gesamt-SO_3	Präform. SO_3	Ester-SO_3	Neutralschwefel	Chlor	daraus berechnet NaCl	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Säuregrad in Aequivalenten	Reaktion gegen Lakmus
0,5741	1,5829	1,1295	0,1382	0,1263	5,6028	9,2368	2,2647	3,3670	0,1667	0,3379	21,64	0
1,0047	1,0684	0,6387	0,1832	0,0987	4,3758	7,2140	3,8326	0,0679	0,2333	0,1539	13,08	+
0,8134	1,0852	0,8369	0,0597	0,0756	2,9077	4,7937	1,0502	1,0250	0,1000	0,1177	4,03	+
3,7395	5,7942	4,5062	0,3631	0,3705	3,4971	5,7654	12,2806	7,0527	0,5172	0,4994	86,76	—
4,1795	5,3883	4,6381	0,1452	0,2480	1,8525	3,0540	2,8730	9,6380	0,2682	0,2705	70,28	—
1,0105	2,8585	2,1996	0,1609	0,1985	0,5603	0,9237	2,3872	2,5777	0,2107	0,2182	28,68	—
2,9055	5,6818	5,2455	0,1866	0,1000	1,0213	1,6836	2,1867	0,3111	0,5582	0,3257	76,49	—
2,7862	6,5726	6,0210	0,1715	0,1522	0,8530	1,4062	3,1840	0,9244	0,4036	0,3040	76,16	—
1,5958	2,8268	2,5382	0,0229	0,1064	0,7205	1,1878	1,1478	0,4924	0,2688	0,1556	50,32	—
1,4792	3,8564	2,9945	0,2515	0,2445	1,3156	2,1690	1,9590	0,2121	0,3246	0,2029	55,43	—
1,0011	3,3641	2,4300	0,3536	0,2325	1,7457	2,8781	3,1599	0,3957	0,4513	0,2655	73,55	—
1,0018	3,4211	2,3883	0,1016	0.3730	3,7562	6,1926	4,9518	0,3398	0,3803	0,1556	63,37	—
1,2923	4,7157	3,7929	0,1682	0,3022	4,6328	7,6 377	7,8380	1,2812	0,3484	0,1666	48,70	0
1,8080	4,9891	3,7053	0,5116	0,1083	4,1033	6,7 647	6,4219	2,0105	0,5562	0,2552	41,69	+
1,5310	5,9752	4,2861	0,2718	0,5677	5,2186	8,6 034	7,7212	4,1071	0,3371	0,1858	24,69	+

belle 5.

den Harn in Grammen.

P_2O_5	Gesamt-SO_3	Präform.-SO_3	Ester-SO_3	Neutral-schwefel	Chlor	daraus berechnet NaCl	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Säuremenge in Aequivalenten
0,6028	1,6621	1,1860	0,1451	0,1326	5,8829	9,6988	2,3779	3,5353	0.1750	0,3548	22,72
1,8788	1,9978	1,1943	0,3425	0,1847	8,1828	13,4903	7,1670	0,1269	0,4363	0,2878	24,47
0,7320	1,1597	0,7532	0,0537	0,1413	2,6170	4.3143	0,9452	0,9225	0,0900	0,1059	3,62
1,0845	1,6803	1,3068	0,1053	0,1074	1,0142	1,6720	3,5614	2,0453	0,1500	0,1448	25,16
2,4806	3,1079	2,6901	0,0669	0,1405	1,0744	1,7713	1,6664	5,5901	0,1556	0,1569	40,76
0,9802	2.7242	2,0851	0,1560	0,1935	0,5435	0,8960	2,3155	2,5004	0,2043	0,2117	27,82
1,0896	2,1307	1,9671	0,0700	0,0375	0,3830	0,6314	0,8200	0,1167	0,2093	0,1221	28,68
1,0309	2,4319	2,2278	0,0635	0,0563	0,3156	0,5203	1,1781	0,3420	0,1493	0,1125	28,18
1,0054	1,7808	1,5990	0,0144	0,0670	0,4539	0,7483	0,7231	0,3102	0,1693	0,0985	31,70
0.5103	1,3305	1,0331	0,0868	0,0844	0,4539	0,7483	0,6759	0,0732	0,1120	0,0700	19,12
0,2603	0,8746	0,6318	0,0919	0,0604	0,4539	0,7483	0,8216	0,1029	0,1173	0,0690	19,12
0,2704	0,9236	0,6448	0,0274	0,1007	1,0142	1,6720	1,3370	0,0917	0,1027	0,0420	17,11
0,4006	1,4618	1,1758	0,0521	0,0937	1,4362	2,3677	2,4298	0,3972	0,1080	0,0516	15,10
0,6328	1,7462	1,2969	0,1790	0,1083	1,4362	2,3677	2,2477	0,7037	0,1947	0,0893	14,59
0,8114	3,1669	2,2716	0,1441	0,3009	2,7659	4,5598	6,4782	2,1768	0,1787	0,0985	13,08

kanariengelber flockiger Niederschlag ab und die überstehende klare Flüssigkeit zeigt die tiefblaue Farbe der alkalischen Kupferlösung.

Anfangs habe ich dies Verhalten auf gesteigerte Kreatinin- und Harnsäuremengen im Harn zurückgeführt, aber die Nachprüfung ergab sofort die Unhaltbarkeit dieser Annahme. Auf Grund des Verhaltens der reduzierenden Substanz gegen alkalische und ammoniakalische Bleioxydlösung nahm ich dann einen gesteigerten Gehalt an Glukuronsäuren an. Hiergegen sprach zwar, dass diese gewöhnlich rechtsdrehend sind, während die fragliche Substanz linksdrehend sein musste. Ausserdem ergab auch hier die experimentelle Nachprüfung, dass die Glukuronsäuren nicht die Ursache der sonderbaren Reaktion sein konnten.

Wie ich in einer vorläufigen Notiz dargelegt habe[1]), gelang es mir endlich den Nachweis zu führen, dass die reduzierende Substanz mit aller Wahrscheinlichkeit mit dem zuerst von Leo[2]) aus diabetischem, zuckerfreiem Harn als Syrup isolierten neuen Zucker identisch sei. Der neue Körper, in welchem Rosenberg[3]) eine Heptose vermutet, konnte von mir rein in Kristallform gewonnen werden und ist noch Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Die Steigerung des optisch negativen Drehungsvermögens und gleichzeitig des Reduktionsvermögens im Harn beruht also auf gesteigerten Mengen dieser Heptose, die ich wegen ihres häufigen Vorkommens besonders bei Gichtikern geradezu Arthritose nennen möchte, bis ein wissenschaftlich besser begründeter Name sich aus der Erforschung der Konstitution desselben ergibt. Ich habe allen Grund zu der Annahme, dass dieser Zucker in erster Linie durch Eiweisszerfall bei behinderter Oxydation im Organismus entsteht.

Wollten wir mit Brugsch die gesteigerte Linksdrehung auf β-Oxybuttersäure zurückführen und darauf berechnen, so würde — 0,20° im 200 mm-Rohr bei $(\alpha)_D = 14{,}5^0$ (Natriumoxybutyrat) $\frac{0{,}20 \cdot 100}{2 \cdot 14{,}5} = 6{,}7$ pCt. β-Oxybuttersäure entsprechen, und die tägliche Ausscheidung wäre dann 17,4—42,2 g!

Die Linksdrehung beruht aber nicht nur auf β-Oxybuttersäure, sondern eben auch auf Arthritose, eventuell linksdrehenden Glukuronsäuren und gewissen auch in normalem Harne vorkommenden unbekannten Substanzen. Fällen wir den Harn mit Bleiazetat und dann mit Bleiessig, so fällt die Arthritose aus. Fällen wir dann mit Bleiessig und Ammoniak, so entfernen wir die Glukuronsäuren, und die zurückbleibende Drehung beruht auf der Anwesenheit von geringen Mengen

---

1) Berg, Deutsche med. Wochenschr. 1919.
2) Leo, Virchow's Arch. 1887. Bd. 107. S. 99.
3) Rosenberg, Zeitschr. für physiol. Chem. 1906. Bd. 49. S. 202.

unbekannter Substanzen und eventuell β-Oxybuttersäure. Bei Abwesenheit von Oxybuttersäure beträgt dann das optische Drehungsvermögen des normalen Harnes nur noch — 0,00 bis — 0,02°, selten — 0,03°. Eine höhere Drehung wäre auf die Anwesenheit von β-Oxybuttersäure zurückzuführen.

In dieser Weise behandelt, zeigte der Harn in unserem Versuch bis auf die drei letzten Tage des Hungerns ein durchaus normales Verhalten; die gemessene Drehung dieser Tage würde den Schluss auf die Anwesenheit von 0,10—0,28 pCt. oder 0,22—1,00 g β-Oxybuttersäure wahrscheinlich machen.

Die übrigbleibende Linksdrehung würde auf die Anwesenheit von Arthritose und zwar, da diese im 200 mm-Rohr etwa 64° dreht, von 0,05—0,28 pCt. oder täglich etwa 0,18—1,7 (am 8. 1.) oder 4,1 g (am 1. 1.) zurückzuführen sein.

Da ich auch sonst bei Unterernährung fast stets Arthritose habe nachweisen können, möchte ich als wahrscheinlich annehmen, dass diese auch bei dem von Brugsch untersuchten Falle anwesend gewesen ist. In dem Falle werden die von diesem Verfasser angegebenen Oxybuttersäuremengen wahrscheinlich um etwa 50 pCt. zu hoch sein.

Die Azetonreaktion trat am zweiten Tage des sauren Harnes auf, also einen Tag vor dem Auftreten von β-Oxybuttersäure, und hielt noch zwei Tage nach Anfang der Nahrungsaufnahme an, also wiederum einen Tag länger als die β-Oxybuttersäure. Die Reaktion trat also nicht sofort mit dem Sauerwerden des Harnes auf und verschwand schon drei Tage früher, als der Harn wieder alkalisch wurde.

Der Gesamtstickstoff stieg, wie schon bemerkt wurde, am ersten Hungertage unter dem Einfluss der Sylvesterfeier etwas an, um dann am zweiten Tage auf fast ein Drittel zu sinken. Von da ab nahm die Ausscheidung bis zum fünften Hungertage sehr stark zu, ging dann aber wieder etwas herab. Eigentümlicherweise zeigte sich dann am ersten Tage der Nahrungszufuhr wieder eine geringe Zunahme, aber schon am zweiten Tage fiel die Ausfuhr bedeutend ab, um erst mit der Darreichung konzentrierterer Nahrung wieder etwas anzusteigen.

Die Stickstoffbilanz (Tabelle 6) war während der Fastenzeit selbstverständlich negativ, und die geringe Stickstoffzufuhr während der ersten vorsichtigen Nahrungsaufnahme genügte auch nicht, sie positiv zu machen. Vom 12. Tage ab wurde ja die Stickstoffausscheidung im Kot nicht mehr kontrolliert, weshalb für diese Zeit der konzentrierteren Nahrungsaufnahme keine richtige Bilanz aufgestellt werden kann. Doch zeigt schon die Stickstoffausscheidung durch die Nieren in dieser Zeit eine so starke Zunahme, dass sie allein um das Dreifache die Zufuhr überstieg. Wir werden unten beim Reststickstoff auf diese eigentümliche Tatsache zurückkommen.

Tabelle 6.

Bilanz in Grammen. (Hungerkur des Herrn Dr. med. N., Januar 1911.)

Datum		N	Fett	Kohlen-hydrate	Rohfaser	P_2O_5	SO_3	Cl	daraus berechnet Kochsalz	K_2O	Na_2O	CaO	MgO
	Hungerperiode:												
1. 1.	Zufuhr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ausscheidung	11,7322	0,3258	0,1147	0,1349	1,9100	2,0491	8,2025	13,5228	7,2007	0,1412	0,4571	0,2923
	Bilanz	— 11,7322	— 0,3258	— 0,1147	— 0,1349	— 1,9100	— 2,0491	— 8,2025	— 13,5228	— 7,2007	— 0,1412	— 0,4571	— 0,2923
2. 1.	Zufuhr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ausscheidung	4,6995	0,3258	0,1147	0,1349	0,7632	1,2110	2,6367	4,3468	0,9789	0,9368	0,1108	0,1104
	Bilanz	— 4,6995	— 0,3258	— 0,1147	— 0,1349	— 0,7632	— 1,2110	— 2,6367	— 4,3468	— 0,9789	— 0,9368	— 0,1108	— 0,1104
3. 1.	Zufuhr	0,5884	0	5,3825	0	0,0089	0,0933	0,0567	0,0935	0,2098	0,0679	0,0238	0,0076
	Ausscheidung	9,8515	0,3258	0,1147	0,1349	1,1157	1,7316	1,0339	1,7045	3,5951	2,0596	0,1708	0,1493
	Bilanz	— 9,2631	— 0,3258	+ 5,2678	— 0,1349	— 1,1068	— 1,6383	— 0,9772	— 1,6110	— 3,3853	— 1,9917	— 0,1470	— 0,1417
4. 1.	Zufuhr	0,6697	0	13,7485	0	0,0191	0,0443	0,0213	0,0351	0,2011	0,0392	0,0240	0,0075
	Ausscheidung	20,6392	0,3258	0,1147	0,1349	2,5118	3,1592	1,0941	1,8038	1,7001	5,6044	0,1764	0,1614
	Bilanz	— 19,9695	— 0,3258	+ 13,6338	— 0,1349	— 2,4927	— 3,1149	— 1,0728	— 1,7687	— 1,4990	— 5,5652	— 0,1524	— 0,1539
5. 1.	Zufuhr	0,4876	0	13,5800	0	0,0128	0,1597	0,0078	0,0129	0,1643	0,0265	0,0134	0,0062
	Ausscheidung	21,1879	0,3258	0,1147	0,1349	1,0114	2,7755	0,5632	0,9285	2,3492	2,5147	0,2251	0,2162
	Bilanz	— 20,7003	— 0,3258	+ 13,4653	— 0,1349	— 0,9986	— 2,6158	— 0,5554	— 0,9156	— 2,1849	— 2,4882	— 0,2117	— 0,2100
6. 1.	Zufuhr	0,5016	0	0	0	0	0,1365	0,0078	0,0129	0,0616	0,0679	0,0228	0,0068
	Ausscheidung	16,3133	0,3015	0,0990	0,2015	1,2989	2,2111	0,4375	0,7212	1,0139	0,1292	0,3627	0,1426
	Bilanz	— 15,8117	— 0,3015	— 0,0990	— 0,2015	— 1,2989	— 2,0746	— 0,4297	— 0,7083	— 0,9523	— 0,0613	— 0,3399	— 0,1358
7. 1.	Zufuhr	0,5576	0	15,4780	0	0,0319	0,0853	0,0177	0,0292	0,3104	0,0700	0,0163	0,0063
	Ausscheidung	14,1179	0,2919	0,0792	0,2272	1,3094	3,5239	0,3837	0,6326	1,4347	0,3537	0,3547	0,1397
	Bilanz	— 13,5603	— 0,2919	+ 15,3988	— 0,2272	— 1,2775	— 2,4386	— 0,3660	— 0,6034	— 1,1243	— 0,2837	— 0,3384	— 0,1334
Total	Zufuhr	**2,8049**	**0**	**48,1890**	**0**	**0,0727**	**0,5191**	**0,1113**	**0,1836**	**0,9472**	**0,2715**	**0,1003**	**0,0344**
	Ausscheidung	98,5415	2,2224	0,7517	1,1032	9,9204	15,6614	14,3516	22,6602	18,2726	11,7396	1,8576	1,2119
	Bilanz	**— 95,7366**	**— 2,2224**	**+ 47,4373**	**— 1,1032**	**— 9,8477**	**— 15,1423**	**— 14,2403**	**— 23,4766**	**— 17,3254**	**— 11,4681**	**— 1,7573**	**— 1,1775**

Tabelle 6 (Fortsetzung).

Datum		N	Fett	Kohlenhydrate	Rohfaser	P_2O_5	SO_3	Cl	daraus berechnet Kochsalz	K_2O	Na_2O	CaO	MgO
Nachperiode:													
8. 1.	Zufuhr	1,9595	6,7008	40,3754	2,7969	0,3699	0,8891	1,4704	2,4241	0,8641	0,9273	0,1580	0,1327
	Ausscheidung	18,0493	0,4949	0,4170	0,7105	1,1759	1,1866	0,4947	0,8277	0,9371	0,3603	0,3100	0,2351
	Bilanz	— 16,0898	+ 62,059	+ 39,9584	+ 2,0864	— 0,8060	— 0,9975	+ 0,9757	+ 1,5964	— 0,0730	+ 0,5670	— 0,1520	— 0,1024
9. 1.	Zufuhr	4,1226	25,8747	108,0869	4,0457	1,6323	0,7213	2,3078	3,8047	1,8044	1,3526	1,1383	0,2011
	Ausscheidung	11,2608	1,9110	1,1162	1,0277	1,2628	1,4163	0,5179	0,8729	1,1228	0,1463	1,1255	0,2770
	Bilanz	— 7,1382	+ 23,9637	+ 106,9707	+ 3,0180	+ 0,3695	— 0,6950	+ 1,7899	+ 2,9318	+ 0,6816	+ 1,2063	+ 0,0128	— 0,0759
10. 1.	Zufuhr	3,0379	25,0536	109,9213	5,1766	0,6707	0,9396	1,7766	2,9259	1,5630	1,0367	0,5620	0,1939
	Ausscheidung	7,9226	1,8503	1,1351	1,3150	0,5695	0,9863	0,5310	0,8442	1,2088	0,1589	0,6176	0,2685
	Bilanz	— 4,8847	+ 23,2033	+ 108,7862	+ 3,8616	+ 0,1012	— 0,0467	+ 1,2456	+ 2,0847	+ 0,3542	+ 0,8778	— 0,0556	— 0,0746
11. 1.	Zufuhr	5,0257	56,4674	163,9973	5,6721	0,7361	1,0899	2,7100	4,4675	3,2976	1,6890	1,0385	0,3447
	Ausscheidung	8,5390	2,8584	1,7158	1,9646	1,6040	1,4486	1,1257	1,8559	1,8237	0,4127	1,2734	0,3202
	Bilanz	— 3,5133	+ 53,6090	+ 162,2815	+ 3,7075	— 0,8679	— 0,3587	+ 1,5843	+ 2,6116	+ 1,4739	+ 1,2763	— 0,2349	+ 0,0245
Total	Zufuhr	**14,1457**	**114,0965**	**422,3809**	**17,6913**	**3,4090**	**3,6399**	**8,2648**	**13,6252**	**7,5291**	**5,0056**	**2,8968**	**0,8724**
	Ausscheidung	45,7717	7,1146	4,3841	5,0178	4,6122	5,7378	2,6693	4,4007	5,0924	1,0782	3,3265	1,1008
	Bilanz	— 31,6260	+ 106,9819	+ 417,9968	+ 12,6735	— 1,2032	— 2,0979	+ 5,5955	+ 9,2245	+ 2,4367	+ 3,9274	— 0,4297	— 0,2284
Beide Perioden zusammen:													
Hungerperiode . . .		2,8049	0	48,1890	0	0,0727	0,5191	0,1113	0,1836	0,9472	0,2715	0,1003	0,0344
Nachperiode		14,1457	114,0965	422,3809	17,6913	3,4090	3,6399	8,2648	13,6252	7,5291	5,0056	2,8968	0,8724
Zufuhr		**16,9506**	**114,0965**	**470,5699**	**17,6913**	**3,4817**	**4,1599**	**8,3761**	**13,8088**	**8,4763**	**5,2771**	**2,9971**	**0,9068**
Ausscheidung		144,3132	9,3370	5,1358	6,1210	14,5326	21,3992	17,0209	28,0609	23,3650	12,8178	5,1841	2,3127
Totalbilanz		— 127,3626	+ 104,7595	+ 465,4341	+ 11,5703	— 11,0509	— 17,2402	— 8,6448	— 14,2521	— 14,8887	— 7,5407	— 2,1870	— 1,4059

Beim ersten Blick will es ja scheinen, als ginge die Harnstoffausscheidung der Gesamtstickstoffausscheidung parallel. Wollen wir jedoch einen tieferen Blick in die tatsächlichen Verhältnisse gewinnen, so betrachten wir besser nicht die absolute Harnstoffmenge, sondern das Verhältnis zwischen dem Harnstoffstickstoff, also dem vollständig oxydierten Stickstoff zum Gesamtstickstoff (Tabelle 7). Während die absoluten Werte ziemlich durcheinander gehen, sehen wir, dass dieses Verhältnis dagegen eine gewisse Regelmässigkeit erkennen lässt. Während der Sylvester sich in der Harnanalyse durch sehr geringe Oxydation des Stickstoffs bemerkbar macht, verursacht das Fasten eine ganz wesentliche Verbesserung der Oxydation, so dass am zweiten Tage fast doppelt so viel von dem Stickstoff oxydiert wird, wie am letzten Dezembertage.

Tabelle 7.

Ausscheidungen durch die Nieren in Prozenten des Gesamtstickstoffs.

Datum	Stickstoff als					P_2O_5	Schwefelsäure			Neutral-schwefel	Chlor	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Säuregrad in Aequivalenten
	Harnstoff	Harnsäure	Ammoniak	Kreatinin	Rest-stickstoff		gesamte	prä-formierte	veresterte							
31. 12.	37,4	1,8	5,4	2,1	53,3	6,6	18,1	12,9	1,6	1,4	64,1	25,9	38,5	1,9	3,9	247,5
1. 1.	58,1	2,1	5,1	2,5	32,2	16,3	17,3	10,3	3,0	1,6	70,9	62,1	0,1	3,8	2,5	211,9
2. 1.	72,9	3,0	2,7	6,2	15,2	16,2	21,7	16,7	1,2	1,5	58,1	21,0	20,5	2,0	2,3	80,5
3. 1.	33,8	1,5	3,2	3,9	57,6	11,2	17,4	13,5	1,1	1,1	10,5	36,9	21,2	1,6	1,5	260,5
4. 1.	39,4	0,4	1,9	1,2	57,1	11,9	15,3	13,2	0,4	0,7	5,3	8,1	27,3	0,8	0,8	199,4
5. 1.	37,1	0,5	2,6	1,6	58,2	4,7	13,2	10,2	0,7	0,9	2,6	11,0	11,9	1,0	1,0	132,5
6. 1.	34,7	0,7	3,5	1,8	59,3	6,7	13,2	12,2	0,4	0,2	2.4	5,1	0,7	1,3	1,0	177,6
7. 1.	33,7	0,5	3,9	1,9	60,0	7,4	17,3	15,9	0,5	0,4	2,3	8,4	2,4	1,1	0,8	200,9
8. 1.	38,4	0,7	4,8	1,6	54,5	5,7	10,1	9,1	0,1	0,4	2,6	4,1	1,8	1,0	0,6	179,9
9. 1.	33,9	2,4	4,1	2,6	57,0	4,9	12,8	10,0	0,8	0,8	4,4	6,5	0,7	1,1	0,7	184,5
10. 1.	27,2	3,3	5,2	3,5	60,8	3,6	12,0	8,7	1,3	0,8	6,2	11,3	1,4	1,6	1,0	263,2
11. 1.	28,2	2,8	6,5	2,2	60,3	3,8	12,8	9,0	0,4	1,4	14,1	18,6	1,3	1,4	0,6	237,8
12. 1.	31,0	2,9	4,2	2,1	59,8	4,4	16,3	13,1	0,6	1.0	16,0	27,1	4,4	1,2	0,6	168,6
13. 1.	32,8	1,5	2,8	2,9	59,9	5,6	15,6	11,6	1,6	0,3	12,8	20,0	6,3	1,1	0,8	130,1
14. 1.	36,9	1,3	1,4	0,9	59,5	5,8	22,8	16,4	1,0	2,2	19,9	29,5	15,7	1,3	0,7	94,2

Als jedoch die Basenmenge ungenügend, also der Harn gegen Lakmus sauer wird, sinkt das Oxydationsvermögen wieder plötzlich ab und bleibt andauernd sehr schlecht. Die Zufuhr der Uebergangsnahrung hilft da nichts, da diese einen Säureüberschuss besass (vgl. Tabelle 9). Erst als die Nahrung wieder genügend Basen enthält, geht das Oxydationsvermögen wieder langsam in die Höhe und die Menge des vollständig oxydierten Stickstoffs bessert sich.

Die Harnsäure ist wohl während der Fastenkur etwas hoch, jedoch ist ihre Ausscheidung im Verhältnis zu der ausgeschiedenen Stickstoffmenge auf fast ein Drittel gesunken. Die Zufuhr von Nahrung bei ungenügender Basenzufuhr führt in absoluter wie relativer Hinsicht eine wesentliche Verschlechterung herbei, wie ja auch andere Forscher

schon eine starke Vermehrung der Harnsäureausfuhr bei wiederbeginnender Nahrungszufuhr festgestellt haben. Eine Zunahme der Basenzufuhr so, dass der Harn alkalisch wird, führt dann auch hier zu einer deutlichen Verbesserung.

Die relative Minderausscheidung von Harnsäure während des Fastens lässt sich in zweierlei Weise erklären. Zunächst könnte man sich eine im Verhältnis zum Eiweisszerfall normale Bildung von Harnsäure denken, wobei diese infolge der starken Harnazidität nicht genügend ausgeschieden wird. Dann wäre zweitens auch eine relative Verminderung der Harnsäurebildung überhaupt nicht undenkbar. Gegen die erstere Annahme spricht jedoch die Tatsache, dass der Harn am dritten und vierten Tage der Nahrungsaufnahme ebenso sauer wie während des Fastens war und die Harnsäureausscheidung trotzdem sowohl relativ wie absolut viel grösser als in der Fastenzeit war.

Wenn man also zu der Annahme der verhältnismässigen Verringerung der Harnsäureproduktion offenbar mehr Berechtigung hat, so kann diese wieder zwei Ursachen haben. Mir leuchtete am meisten ein, dass es infolge der Uebersäuerung im Organismus und dadurch herabgesetztes Oxydationsvermögen überhaupt nicht zur Bildung grösserer Harnsäuremengen käme. Dafür spricht besonders auch die gewaltige Zunahme des Reststickstoffs während des Fastens.

Aber auch diese Erklärung erschien doch bei näherer Ueberlegung nicht ganz stichhaltig. Wie wir ja wissen, stammt die Harnsäure aus den Nukleinstoffen; wir haben aber schon eingangs gesehen, dass beim Hungern in erster Reihe die sehr wenig Nukleinstoffe enthaltende Muskulatur abgebaut wird, während die nukleinreichen Drüsen bei weitem weniger angegriffen werden. Wir werden später bei der Besprechung des Phosphorumsatzes sehen, dass dies wohl auch, wenigstens in der Hauptsache der Grund zur relativ verminderten Harnsäureausfuhr sein dürfte, wenn auch nicht bestritten werden soll, dass eine herabgesetzte Oxydation jedenfalls mit zur Herabsetzung der Harnsäureausfuhr beigetragen haben kann.

Ammoniak steht anfangs mit hohen absoluten wie relativen Ausscheidungswerten unter dem Einfluss der Sylvesterfeier, geht aber ziemlich regelmässig zurück, bis am dritten Hungertage die Folgen des verstärkten Eiweisszerfalles sich bemerkbar zu machen beginnen. Gewiss ist die Zunahme der Ausfuhr ziemlich unregelmässig, aber alle Werte sind entschieden höher als im normalen Harn. Auch die Zufuhr der säurereichen Uebergangskost bringt darin keine Verbesserung, eher das Gegenteil, und erst nachdem der Harn entschieden alkalisch geworden ist, fängt die Ammoniakausscheidung zurückzugehen an.

In genau derselben Weise verhält sich auch die Kreatininausscheidung und die Ausscheidung des Reststickstoffs. Bei beiden macht sich zwar in der Zeit der Uebergangsnahrung eine absolute Ab-

nahme der Ausscheidung bemerkbar, doch müssen wir diese Abnahme nur als eine scheinbare betrachten, da die relative Ausscheidung trotzdem weitersteigt und teilweise sogar den Höchstwert in dieser Zeit erreicht. Während aber die Kreatininausscheidung dann allmählich sowohl absolut als relativ zurückgeht, bleibt die relative Reststickstoffausscheidung bis zuletzt sehr hoch.

Bilanzmässig zeigt die Phosphorsäure zunächst einen steigenden Verlust, der allmählich vermindert wird und bei Nahrungszufuhr sogar vorübergehend in Ansatz umschlägt.

Im allgemeinen zeigt die Phosphorsäure eine Tendenz zur gesteigerten Ausfuhr während des Fastens. Dann sinken die absoluten Werte während der Uebergangsernährung stark ab, um unter dem Einfluss der folgenden konzentrierten Nahrung wieder etwas anzusteigen.

Von grossem Interesse ist der Vergleich der Phosphor- und der Stickstoffausscheidung. Dieses Verhältnis steigt in den ersten Fastentagen, als der Organismus noch über einen Basenüberschuss verfügt, auf fast das Dreifache. Beim Eintritt der sauren Harnreaktion geht das Verhältnis plötzlich zurück und steigt erst in den letzten Tagen des Fastens wieder leicht an. Bei unzureichender Nahrungszufuhr sinkt das Verhältnis wieder, um unter dem Einfluss der konzentrierteren Nahrung wieder anzusteigen.

Dieses Verhalten bietet ein rechtes Schulbeispiel für die Tatsache, dass der Umsatz eines Stoffes nicht von einem Faktor allein, sondern von allen Faktoren der gleichzeitigen Ernährung abhängig ist.

Da anfangs der Eiweisszerfall nur sehr gering ist, kann die vermehrte Phosphorsäureausfuhr nicht daher rühren. Der Umstand, dass diese vermehrte Ausscheidung nur so lange andauert, wie der Organismus über einen Basenvorrat verfügt, gibt ungesucht die Erklärung; es handelt sich hier um die Ausschwemmung von Phosphorsäureschlacken, die im Organismus deponiert waren. Als dann überschüssige Basen für diese Ausfuhr nicht mehr zur Verfügung stehen, wird sie allmählich vermindert, hauptsächlich um die täglich neu entstehenden Schlacken ausführen zu können.

Diese zweite Periode zeichnet sich durch ein Zurückgehen der relativen Phosphorsäureausscheidung aus, obgleich der Eiweisszerfall zunimmt. Also muss der Eiweisszerfall in erster Reihe die nur wenig nukleinhaltige Muskulatur treffen, wie wir ja auch schon aus der Harnsäureausscheidung geschlossen haben. Erst die letzten Tage des Fastens zeigen wieder einen geringen Anstieg, der jedoch in Anbetracht der gleichgebliebenen Harnsäureausscheidung nicht auf einem vermehrten Zerfall von Drüsensubstanz beruhen kann. Wahrscheinlicher wird die Annahme sein, dass die Ausfuhr der Phosphorsäureschlacken nicht mit der Bildung derselben Schritt gehalten hat, dass diese also sich angesammelt haben und sich jetzt zur Ausfuhr drängen, welches Verhalten

der Phosphorsäure ja allen Stoffwechselchemikern bekannt ist. Damit steht dann die auffällige Zunahme der Herzschwäche in diesen letzten Tagen im Einklang.

Bei der Zufuhr der unzureichenden, säurereichen Uebergangsnahrung werden die Ausscheidungsmöglichkeiten für die Phosphorsäure weiter verschlechert, und trotz sicherlich vergrösserter Phosphorsäureproduktion sinkt deshalb die Ausfuhr sowohl absolut als relativ. Erst die Zufuhr von mehr Basen ermöglicht wieder eine grössere Phosphorsäureausfuhr.

Wir sehen also in dieser Untersuchung, dass die Ausfuhr der Phosphorsäure handgreiflich von folgenden Umständen abhängig ist: Bestand von Phosphorsäureschlacken im Organismus, Zufuhr von phosphorsäurehaltiger Nahrung, Zerfall von Muskelsubstanz, Bestand von Basen im Organismus und Zufuhr von Basen mit der Nahrung.

Beziehungen, die nicht so leicht nachweisbar sind, die jedoch ebenfalls von grösster Bedeutung für die Phosphorsäureausfuhr sein müssen, wären weiter der Bestand an unorganischen oder organischen Säureschlacken überhaupt im Organismus, Bildung neuer solcher Schlacken bei dem Zerfall von Körpersubstanz und bei der Verarbeitung der Nahrung, die im Organismus vorhandene und mit der Nahrung zugeführte Menge an Kalk und Magnesia sowie endlich das Verhältnis von Kalk zu Magnesia, disponibel im Organismus oder neu mit der Nahrung zugeführt.

Dazu kommt während der Zeit der Nahrungsaufnahme die Menge der vom Organismus zum Regenerieren von Körpergeweben verlangten Phosphormenge.

Die Bilanz des Schwefels zeigt während der ersten Tage des Fastens ein sinkendes Defizit, das sich dann vergrössert, um bei der Nahrungszufuhr, auch wenn diese nur ungenügend war, wieder stark abzunehmen.

Im Harn zeigt die Ausfuhr des Gesamtschwefels in den beiden ersten Tagen eine sinkende Tendenz, zeigt dann aber mit steigendem Eiweisszerfall eine starke Steigerung. Durch die Nahrungszufuhr wird ja diesem Zerfall entgegengearbeitet, weshalb die Ausfuhr der Gesamtschwefelsäure zunächst absinkt, um mit der Zufuhr konzentrierterer Nahrung wieder etwas anzusteigen.

Betrachten wir das Verhältnis der Gesamtschwefelsäureausfuhr zur Gesamtstickstoffausfuhr durch die Nieren, so ergibt sich wie bei der Phosphorsäure zunächst eine Steigerung der Ausfuhr, solange noch Basen im Organismus disponibel sind. Als der Harn sauer wird, sinkt dann die relative Ausfuhr, um am letzten Tage gerade wie bei der Phosphorsäure plötzlich wieder zuzunehmen, und wir gehen wohl nicht irre, wenn wir für die Erklärung dieser Erscheinungen dieselben Ursachen wie bei der Phosphorsäure verantwortlich machen: infolge der Verarmung des Organismus an Basen können die gebildeten Säuren nicht

ausgeführt werden, obgleich der vermehrte Eiweisszerfall jedenfalls eine vermehrte Bildung auch von Schwefelverbindungen herbeigeführt haben muss. Die starke Ansammlung von Sulfaten im Organismus erzwingt dann am siebenten Tage wieder eine vermehrte Ausfuhr.

Die Zufuhr von säurereicher ungenügender Nahrung verschlechtert dann die Ausfuhr der Gesamtschwefelsäure noch weiter, und erst die gesteigerte Basenzufuhr ermöglicht das Einsetzen einer stark vermehrten Schwefelsäureausfuhr. Die Ansammlung von Sulfaten in der vorhergehenden Zeit und infolgedessen die jetzt einsetzende Sulfatausschwemmung ist so gross, dass die Bilanz in der Uebergangszeit negativ wird.

Bei der präformierten Schwefelsäure, die ja die überwiegende Hauptmenge der Schwefelverbindungen im Harn ausmacht, machen sich diese Verhältnisse noch deutlicher bemerkbar. Insbesondere wird da der Einfluss der Basenzufuhr mit der Nahrung noch schärfer und klarer ausgeprägt.

Die Ausfuhr der veresterten Schwefelsäure ist ja ein Mass für die ausgeführten, gekuppelten aromatischen Verbindungen, soweit sie nicht als Glukuronsäuren aus dem Körper entfernt werden. Infolge der Sylvesterfeier erfolgte am ersten Hungertage eine gesteigerte Ausfuhr, aber dann sank die Menge der Esterschwefelsäure ununterbrochen, um erst unter dem Einfluss der Nahrungszufuhr auf die alte Höhe zu steigen.

Im Zusammenhange damit sei erwähnt, dass umgekehrt die Glukuronsäureausscheidung während des Fastens anstieg, jedoch stets durchaus normal blieb. Auch bei der Prüfung auf Azetessigsäure wurden im Gegensatze zu den Befunden von Zuntz keine Zeichen einer abnorm gesteigerten Ausfuhr von Phenolen wahrgenommen.

Genau wie bei der Esterschwefelsäure liegen die Verhältnisse beim Neutralschwefel. Dieser Befund muss etwas überraschen, da man von dem gesteigerten Eiweisszerfall unter verschlechterten Oxydationsbedingungen unbedingt eine Vermehrung des Neutralschwefels hätte erwarten müssen. Tatsächlich ist auch eine absolute Steigerung der Ausfuhr in der Mitte der Fastenzeit wahrnehmbar, und gerade der Umstand, dass diese Steigerung im Verhältnis zur Gesamtstickstoffausscheidung nicht wahrnehmbar ist, spricht ja dafür, dass der Neutralschwefel wirklich vom Eiweisszerfall herrührte. Andererseits sinkt jedoch auch dieses Verhältnis die ganze Zeit, weshalb wir annehmen müssen, dass nur ein verhältnismässig kleiner Teil des beim Eiweisszerfall entstandenen Schwefels wirklich ausgeführt worden ist und der Rest infolge der verschlechterten Oxydationsmöglichkeit, wahrscheinlich in Form von noch nicht harnreifen Substanzen, im Organismus zurückgehalten worden ist.

Chlor ist ja stets nur in unorganischer Bindung im Organismus vorhanden und sein Umsatz also unabhängig vom Umsatz der organischen Substanz, solange nicht infolge Anomalien des organischen Stoffwechsels der Flüssigkeitsbestand im Körper verändert wird. Dagegen haben wir

bei Chlor einen anderen Umstand zu berücksichtigen: die Zufuhr mit der Nahrung. Diese Zufuhr erfolgt gewöhnlich weit über den Bedarf des Organismus und über das Ausfuhrvermögen der Nieren, weshalb dieses Element sehr häufig im Ueberschuss im Körper gespeichert wird. Lässt dann die Zufuhr nach, bleibt die Ausfuhr doch lange Zeit ziemlich unverändert. Wenn die Versuchsperson jedoch an eine sehr mässige Kochsalzzufuhr gewöhnt ist, also auch kein Kochsalz im Körper gespeichert hat, fällt beim Abschneiden der Zufuhr die Chlorausfuhr sehr rasch auf ein Minimum. Diesen letzteren Fall finden wir in der vorliegenden Untersuchung verwirklicht. Am ersten Fastentage erfolgte unter dem Einfluss der Sylvesterfeier noch eine starke Chlorausscheidung, die dann sehr steil abfällt und erst bei neuer Nahrungszufuhr langsam wieder in die Höhe geht. Insbesondere lässt sich auch gar kein Zusammenhang zwischen der Chlorausscheidung und dem Eiweisszerfall nachweisen, so dass wir das Chlor als die einzige Substanz bezeichnen können, deren Ausscheidung beim Fasten ganz eindeutig ist. Bei Aufnahme kochsalzhaltiger Nahrung wird zunächst der Bestand des Organismus wieder aufgefüllt, weshalb wir schon in der Uebergangszeit eine positive Bilanz beim Chlor finden.

Auch beim Kali finden wir eine stark vermehrte Ausscheidung am ersten Fastentage, die dann allmählich absinkt. Diese Abnahme der Ausscheidung ist jedoch nicht so gleichmässig und klar wie beim Chlor, weil beim Zerfall von Körpersubstanz Kali frei wird und zur Absättigung der ausführenden Säuren benutzt werden kann. Weiter werden hier die Ausscheidungsverhältnisse dadurch kompliziert, dass beim Zerfall von Körpersubstanz mehr Stoffe saurer Natur entstehen, als die Nieren bewältigen können. Indem diese Stoffe zum Teil im Organismus zurückbleiben, wird noch etwas Kali zu ihrer Neutralisation im Körper zurückbehalten. Deshalb ist weder das Absinken der Kaliausfuhr ein regelmässiges, noch das Verhältnis der Kaliausfuhr zum Eiweisszerfall konstant, sondern den mannigfachsten Wechselwirkungen ausgesetzt. Mit steigender Zufuhr von basenreicher Nahrung wird einerseits der Bestand des Körpers an Kali vergrössert, andererseits eine vermehrte Gelegenheit zur Säureausfuhr geboten, weshalb dann auch die Kaliausfuhr unverhältnismässig stark ansteigt. Trotzdem ist die zugeführte Kalimenge doch so gross, dass schon am Ende der Uebergangszeit die Bilanz positiv wird.

Wir haben schon wiederholt betont, dass unser Untersuchungsobjekt eine im ganzen sehr vernünftige Ernährung gewöhnt war und insbesondere beim Kochsalzgenuss vorsichtig gewesen ist. Nun enthalten unsere Nahrungsmittel im allgemeinen ziemlich wenig Natrium, aber viel Kaliumverbindungen, so dass die Gefahr einer Natriumverarmung bei allzu kochsalzarmer Diät denkbar wäre und oft genug von den verschiedensten Seiten als Tatsache hingestellt worden ist. Demgegenüber muss man auf die klassischen Untersuchungen von Bunge verweisen, die, wenn sie

auch sonst nicht ganz einwandfrei in der Planung sein mögen, doch eindeutig bewiesen haben, dass der Organismus mit seinem Natronbestand ausserordentlich sparsam umgeht. Ist der Bestand auf eine gewisse Tiefe gesunken, so kann auch eine reichliche Kalizufuhr keine Steigerung der Natronausfuhr weiter bewirken.

Dies sehen wir auch in vorliegender Untersuchung sehr deutlich ausgeprägt. Am 31. Dezember wird zwar noch ziemlich viel, jedenfalls in Form von Kochsalz eingeführtes Natron ausgeführt, aber mit dem Aufhören der Zufuhr geht die Ausfuhr ganz scharf auf ein Minimum zurück. Die Bildung grosser Säuremengen im Organismus infolge des Zerfalls von Körpersubstanz führt wohl zu einer vorübergehenden Steigerung auch der Natronausfuhr, die jedoch bald wieder zurückgeht. Sie bleibt dann auch bei der Nahrungszufuhr so niedrig, dass schon in der Uebergangszeit die Bilanz weit stärker positiv als beim Kali wird, obgleich die Zufuhr der beiden Stoffe in fast genau umgekehrtem Verhältnis geschah.

Sehr bezeichnend ist auch ein Vergleich zwischen den ausgeführten Mengen von Chlor und von Natron, der am deutlichsten wird, wenn wir dabei nicht die absoluten Gewichte, sondern die Verbindungsgewichte betrachten (Tab. 11). Wir werden später noch ausführlich auf diese Tabelle zurückkommen, nur sei jetzt darauf hingewiesen, dass die Ausscheidung dieser beiden Stoffe absolut unabhängig voneinander geschieht. Man ersieht hieraus, welcher Unsinn es im Grunde ist, wenn man bei Harn- oder Stoffwechselanalysen die Analysenwerte des Chlors als Kochsalz ausdrückt, wie es so oft geschieht. Da stets ein Aequivalent eines Stoffes einem Aequivalent eines anderen gleichwertig ist, würde die Ausfuhr von 166 mg-Aequivalenten Chlor eine solche von 166 mg-Aequivalenten Natron usw. verlangen, wenn das Chlor tatsächlich als Kochsalz ausgeschieden wurde. Am schärfsten wird der Unterschied am ersten Fastentage, wo den ausgeschiedenen 231 mg-Aequivalenten Chlor nur 4 Natron gegenüberstehen.

Beim **Kalk** haben wir es auch mit einem Stoffe zu tun, womit der Organismus äusserst sparsam umgeht, weil er teils von grösster physiologischer Bedeutung ist, teils ebenfalls nur spärlich in der Nahrung vorkommt. Um so mehr überrascht es dann, dass die Kalkausfuhr nach einem anfänglichen Zurückgehen auf ein Minimum während des Fastens wieder zunimmt. Man könnte dann versucht sein, die Erklärung von Zuntz auch in diesem Falle als berechtigt anzusehen. Vergleichen wir aber die Kalkausscheidung mit der Ausscheidung des Gesamtstickstoffs, so finden wir (Tab. 7), dass das Verhältnis so gut wie konstant bleibt. Die vermehrte Kalkausfuhr muss in dieser Untersuchung also, mindestens in erster Reihe auf eine durch den Eiweisszerfall bedingte Vermehrung der Kalkproduktion im Organismus zurückgeführt werden, während eine Einschmelzung von Knochensubstanz hier kaum wahrscheinlich ist.

Die Uebergangsnahrung enthält nur sehr geringe Kalkmengen, weshalb die Bilanz auch in dieser Zeit noch negativ blieb, trotzdem die Ausfuhr verhältnismässig gering war.

Bei der Magnesia finden wir dieselben Verhältnisse wie beim Kalk. Anscheinend ist die Ausfuhr ja etwas zurückgegangen, aber die Tabelle 7 zeigt, dass sie vom Eiweisszerfall abhängig sein muss.

Auch bei der Magnesia ist die Zufuhr mit der säurereichen Uebergangsnahrung nicht genügend gewesen, so dass wir auch da eine negative Bilanz vorfinden.

Der Säuregrad des Harnes ist anfangs sehr hoch, was wohl als eine Folge der Sylvesterfeier betrachtet werden muss. Unter dem Einfluss des Fastens geht er dann auf ein Minimum zurück, steigt aber mit dem einsetzenden Eiweisszerfall sehr stark wieder an. Trotzdem ist das Verhältnis zur Stickstoffausscheidung (Tab. 7) kein konstantes, geht vielmehr zunächst wieder etwas zurück, um dann wieder stark in die Höhe zu springen. Wir müssen daraus den Schluss ziehen, dass die Säureproduktion so gross war, dass die Nieren sie nicht bewältigen konnten, oder was wahrscheinlicher ist, dass die vorhandene Basenmenge nicht zur Ausfuhr genügt hat. Als dann der Ueberdruck im Organismus zu gross wurde, erfolgte wieder eine vermehrte Ausfuhr. Denselben Schluss haben wir ja auch bei mehreren vorhergehenden Stoffen ziehen müssen und den hier geführten tatsächlichen Nachweis, dass die Säureausscheidung sich wirklich der früheren Annahme gemäss verhält, müssen wir als einen Beweis für die volle Richtigkeit der Annahme betrachten.

Unter dem Einfluss der säurereichen Uebergangsnahrung wird die Ausscheidung, absolut gesehen, etwas vermindert, steigt jedoch im Verhältnis zur Gesamtstickstoffausfuhr mächtig an. Dies können wir nur durch die Annahme erklären, dass die Nieren jetzt in Stand gesetzt sind, die während des Fastens angesammelten sauren Stoffe auszuführen.

Die Zufuhr basenreicher Nahrung führt eine absolute und relative Abnahme der Ausfuhr von sauren Stoffen herbei. Dies beruht wohl weniger darauf, dass jetzt weniger saure Schlacken ausgeführt werden, als vielmehr auf einer teilweisen Neutralisation der ausgeführten sauren Stoffe.

Ein Eckpfeiler aller meiner Arbeiten ist doch der Satz, dass die Säuren, gleichgültig, ob organische oder unorganische, für die Ausfuhr zu Salzen abgesättigt werden müssen. Es kann dann eigentümlich erscheinen, dass hier in diesem Versuche so grosse Säuremengen als freie Säuren ausgeführt worden sind, wie die Titration ergibt. Noch merkwürdiger wird dies dadurch, dass wir soeben hervorgehoben haben, dass die Ausfuhr der Säuren wegen Basenmangels behindert war, dass aber durch übermässige Ansammlung von solchen im Organismus die Ausfuhr doch erzwungen wurde. Die Erklärung ist jedoch sehr einfach. Zum

Messen des Säuregrades wurde Phenolphthalein als Indikator benutzt. Nun habe ich verschiedentlich schon darauf hingewiesen, dass dadurch weniger die freien Säuren als vor allem eine Menge anderer Substanzen angezeigt werden, die, ohne freie Säuregruppen zu besitzen, gegen Phenolphthalein sauer reagieren. Dass es sich um derartige Substanzen handelt, geht u. a. auch daraus hervor, dass der Harn am 1., 2., 13. und 14. Januar, obgleich die Azidität besonders an den beiden letzten Tagen sehr hoch war, doch gegen Lakmus alkalisch reagierte, also unmöglich freie Säuren enthalten haben kann. Diese gegen Phenolphthalein sauren Stoffe müssen bis auf geringe Ausnahmen (z. B. Dikalziumphosphat) organische Stoffe von komplizierterer Zusammensetzung sein, und dann wird es klar, weshalb ein grosser Ueberschuss im Blute zur Erzwingung ihrer Ausfuhr durch die Nieren nötig sein wird. Es ist dann auch klar, dass diese Stoffe vorzugsweise beim Hungern oder bei Zufuhr säurereicher Nahrung entstehen müssen, weil unter diesen Umständen der normale oxydative Abbau im Organismus behindert ist, wodurch Gelegenheit zur Bildung derartiger Stoffe gegeben ist. Wir kommen gleich auf dieses Thema zurück.

Um das durch diese Untersuchung gewonnene Material voll auszunutzen, wollen wir noch das Verhältnis der einzelnen Mineralstoffe zueinander etwas näher untersuchen, wobei wir uns am besten nicht der absoluten, sondern der ohne weiteres miteinander vergleichbaren Verbindungsgewichte bedienen.

Der während des Fastens genossene Tee (Tab. 8) zeigt einen Natrongehalt, der im Vergleich zum Kaligehalt viel höher ist, als wir sonst bei den Nahrungsmitteln im allgemeinen zu finden gewohnt sind. Bei den Fleischsorten ist das Verhalten gewöhnlich $Na_2O : K_2O = 1 : 3—8$, und bei den Fischen nur wenig besser: 1 : 1,5—2. Im Ei beträgt es 1,0 : 0,6, in der Milch aber nur 1 : 1,5. Bei den Getreidearten ist das Verhältnis sehr ungünstig: 1 : 4—11, und die Kartoffeln (1 : 8—15) sind noch ungünstiger hinsichtlich des Natrongehaltes gestellt. Besser sind schon Radieschen (1 : 0,9), Sellerieknollen (1 : 1,5), Möhren (1 : 1,1), und Runkelrüben (1 : 2), während Kohlrüben (1 : 5) und weisse Rüben (1 : 3) wieder ungünstiger sind. Bei den Kohlarten (1 : 0,7—9) und bei Salatkräutern (1 : 1,6—3) ist das Verhältnis sehr wechselnd. Ziemlich ungünstig ist Spinat (1 : 6) gestellt. Am unvorteilhaftesten ist das Verhältnis bei den reifen Hülsenfrüchten (1 : 26—28), während die noch jungen grünen Hülsenfrüchte wesentlich besser sind (1 : 9—11). Auch bei den Früchten (1 : 3—15) ist das Verhältnis sehr wechselnd. Im Nährsalztee betrug es dagegen 1 : 0,6 bis etwa 3, während der Apfeltee schon etwas mehr Kali (1 : 4) enthielt.

Das Verhältnis zwischen Kalk und Magnesia hält sich im Tee im allgemeinen an der untersten Grenze des Optimum (1 MgO auf 2,5 Kalk), ist also ebenfalls besser, als wir es gewöhnlich in der Nahrung finden.

Tabelle 8.

Zufuhr durch Tee in Milliäquivalenten.

(Versuch: Hungerkur von Dr. N. im Januar 1911.)

Datum	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Summe der Basen	P_2O_5	SO_3	Cl	Summe der Säuren	Gesamtsumme
3. 1.	4,45	2,19	0,85	0,38	7,37	0,38	2,33	1,60	4,31	**+ 3,06**
4. 1.	4,27	1,26	0,86	0,37	6,76	0,81	1,11	0,60	2,52	**+ 4,24**
5. 1.	3,49	0,85	0,48	0,31	5,13	0,54	3,99	0,22	4,75	**+ 0,38**
6. 1.	1,31	2,19	0,81	0,34	4,65	0,00	3,41	0,22	3,63	**+ 1,02**
7. 1.	6,59	2,26	0,58	0,31	9,74	1,35	2,13	0,50	3,98	**+ 5,76**

Endlich zeigte der Tee stets einen Basenüberschuss. Dieser war jedoch viel zu gering, wie wir gleich sehen werden.

In der Nahrung (Tab. 9) wird das Verhältnis zwischen Natron und Kali infolge des Kochsalzgehaltes ein anscheinend besseres. Es beträgt anfangs 1 : 1—0,6, sinkt aber in der gehaltreicheren und damit kalireicheren Nahrung auf 1 : 1,3—0,7.

Tabelle 9.

Zufuhr durch Nahrung in Milliäquivalenten.

(Versuch: Hungerkur von Dr. N. im Januar 1911.)

Datum	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Summe der Basen	P_2O_5	SO_3	Cl	Summe der Säuren	Gesamtsumme
8. 1.	18,35	29,91	5,63	6,58	60,47	15,62	22,21	41,47	79,30	**— 18,83**
9. 1.	38,31	43,63	40,59	9,98	132,51	68,93	18,02	65,08	152,03	**— 19,52**
10. 1.	33,18	33,44	20,04	9,62	96,28	28,32	23,47	50,10	101,89	**— 5,61**
11. 1.	70,01	54,48	37,03	17,10	178,62	31,09	27,22	76,42	134,73	**+ 43,89**
12. 1.	66,50	58,06	30,78	23,05	178,39	59,19	29,83	70,73	159,75	**+ 18,64**
13. 1.	83,26	114,60	35,25	20,53	258,64	83,25	50,97	110,27	244,49	**+ 14,15**

Das Verhältnis zwischen Kalk und Magnesia war anfangs sehr wechselnd, wurde aber bald stabil und lag dann unter der Optimalgrenze 2,5 : 1; die Nahrung war also zu kalkarm.

Die zugeführten unorganischen Säuren waren in der Uebergangsnahrung im Uebergewicht, so dass ein negatives Aequivalentverhältnis herrschte. Bald jedoch besserte sich die Basenzufuhr, so dass in der konzentrierten Nahrung bei normalen Säuremengen das Aequivalentenverhältnis doch positiv wurde.

Im Kot (Tab. 10) herrschte während der ersten Zeit noch das gewöhnliche Verhältnis zwischen Natron und Kali (etwa 1 : 1—1,5); als dann das Natron im weiteren Verlauf der Kur stärker retiniert wurde, sank es höchst bedeutend (1 : 15), um bei Nahrungszufuhr wieder normal zu werden.

Tabelle 10.

Ausscheidung durch Kot in Milliäquivalenten.

(Versuch: Hungerkur von Dr. N. im Januar 1911.)

Datum	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Summe der Basen	P_2O_5	SO_3	Cl	Summe der Säuren	Gesamtsumme
3. 1.	10,74	6,04	19,48	8,19	**44,45**	26,59	3,79	7,53	**37,91**	**+ 6,54**
7. u. 9. 1.*)	3,77	2,44	3,91	1,17	**11,29**	6,96	6,76	2,93	**16,65**	**— 5,36**
11. 1.*)	9,37	0,65	12,59	2,32	**14,93**	20,22	3,95	3,30	**27,47**	**— 2,54**
12. 1.	22,25	5,78	58,99	26,94	**113,96**	52,04	7,58	5,13	**64,75**	**+ 49,21**
13. 1.	10,33	10,35	41,74	13,80	**76,22**	56,32	13,11	3,14	**72,57**	**+ 3,65**

*) Hungerkot.

Der Kalk wurde ja anfangs der Hungerkur stark retiniert, dasselbe geschah aber auch mit der Magnesia, so dass ihr Verhältnis im Hungerkote trotzdem anfangs normal (1 : 2—3) war. Durch den Eiweisszerfall wurde eine vergrösserte Ausfuhr von Trikalziumphosphat veranlasst, wodurch viel mehr Kalk als Magnesia zur Ausfuhr durch die Darmschleimhäute kam. Bei Nahrungsaufnahme wurde das Verhältnis dann wieder normal.

Wie eben gesagt, wurde infolge der Zersetzung von Körpersubstanz viel Phosphorsäure durch den Darm ausgeführt, während anfangs die Menge normal war. Anfangs betrug die Phosphorsäureausscheidung nur etwa 2—3 mg-Aequivalente täglich, stieg aber gegen Ende auf etwa 10 mg-Aequivalente. Unter dem Einfluss der Nahrungszufuhr stieg dann die Phosphorausfuhr durch den Darm ausserordentlich an. Die Zufuhr betrug z. B. am 8. und 9. Januar zusammen 84 mg-Aequivalente, wovon durch den Harn schon 64 entfernt wurden, und doch wurden in dem entsprechenden Kot nicht weniger als 59 ausgeführt. Am 10. und 11. Januar war die Zufuhr nur 59 mg-Aequivalente, wovon 22 durch die Nieren weggingen, und trotzdem wurden durch den Kot dieser Zeit 83 mg-Aequivalente ausgeführt, also fast 50 pCt. mehr als die gesamte Zufuhr ausmachte. Wir können diese nur so erklären, dass die mit der Nahrung zugeführten Basen eine Menge Phosphorschlacken, die sich während des Fastens im Organismus aufgespeichert hatten, mobilisierten und zur Ausfuhr gebracht haben.

Im Kot wird ja die Phosphorsäure normalerweise in Form von Trikalziumphosphat $Ca_3(PO_4)_2$ ausgeführt. Nur bei Kalkmangel im Organismus finden wir auch Magnesiumammoniumphosphat $Mg(NH_4)PO_4$ im Kot. Sehen wir uns die Tabelle 10 daraufhin an, so war unter dem Einflusse der Sylvesterfeier am 31. Dezember die Kalkmenge im Kot nicht genügend, um die vorhandene Phosphorsäure zu binden. Nach Abzug der zur Sättigung des Kalkes nötigen Menge finden wir noch einen Ueberschuss von 7,11 mg-Aequivalenten P_2O_5. Da im Tripel-

phosphat nur $^2/_3$ der Phosphorsäure durch Magnesia, der Rest durch Ammoniak gebunden wird, brauchen wir zur Sättigung der überschüssigen Phosphorsäure noch 4,74 mg-Aequivalente Magnesia, die auch reichlich vorhanden sind.

Während des Fastens herrschen aber andere Verhältnisse. Im ersten Kot ergibt sich 3,05 mg Aequivalente mehr P_2O_5, als zur Bildung von $Ca_3(PO_4)_2$ nötig ist. Die Magnesia würde dann $1,17 \cdot {}^3/_2 = 1,755$ mg-Aequivalente P_2O_5 als $Mg(NH_4)PO_2$ binden können, und es bleibt dann noch ein Rest von 1,29 mg-Aequivalenten P_2O_5, der an Alkalien bzw. Ammoniak gebunden sein muss. Im zweiten Kot finden wir in derselben Weise 12,59 mg-Aequivalente P_2O_5 als $Ca_3(PO_4)_2$ und 3,48 als Tripelphosphat gebunden, so dass noch 4,15 mg-Aequivalente P_2O_5 an Alkalien resp. Ammoniak gebunden werden müssen.

Bei der Nahrungszufuhr treten dann wieder normale Bindungsverhältnisse ein. Am 12. Januar reicht der Kalk allein mehr als genügend zur Bindung der Phosphorsäure aus, während am 13. Januar noch ein Zuschuss seitens der Magnesia nötig ist, wobei noch 3,42 mg-Aequivalente Magnesia übrig bleiben.

Dagegen sind die ausgeführten Schwefel- nnd Chlormengen während der Fastenzeit, auf die einzelnen Tage verteilt, nur etwa halb so gross wie gewöhnlich. Während aber die Chlormengen bei Nahrungszufuhr normal werden, steigt die Sulfatmenge auf ein Vielfaches des Normalen an. Dies müssen wir wohl auf eine durch die Basenzufuhr bewirkte Mobilisierung retinierter Schwefelschlacken zurückführen.

Nichts kennzeichnet den Basenmangel während des Fastens deutlicher als die Tatsache, dass die im Kot vorhandenen fixen Basen nicht zur Neutralisation der gleichzeitig vorhandenen unorganischen Säuren ausreichten. Leider habe ich den Ammoniakgehalt des Kotes nicht bestimmt, aber sicher war er so gross, dass der Säureüberschuss überneutralisiert wurde, denn der Hungerkot reagierte, wie schon früher erwähnt wurde, gegen Lakmus alkalisch.

Bei der Nahrungszufuhr wurde die Basenausfuhr seitens des Darmes wieder so vergrössert, dass das Aequivalentenverhältnis in normaler Weise wieder positiv wurde, die vorhandenen unorganischen Säuren also schon durch die fixen Basen mehr als gesättigt werden konnten.

Im Kot liegen also die Verhältnisse des Mineralstoffwechsels in ziemlich klarer Weise offen. Es beruht dies vor allem darauf, dass ein grosser Teil der Mineralstoffe in unlöslicher Form ausgeschieden wird, als Trikalziumphosphat, Magnesiumammoniumphosphat oder Gips, wodurch sekundäre Umsetzungen schwer oder gar nicht möglich werden.

Anders liegen die Verhältnisse beim Harn (Tab. 11), wo noch organische Säuren, in untergeordneter Menge auch organische Basen mitsprechen, und ausserdem alle Stoffe in Lösung sind. Da müssen Wechselwirkungen auftreten, die die Beurteilung wesentlich erschweren können.

Tabelle 11.

Tägliche Ausscheidung durch den Harn in Milliäquivalenten.

(Versuch: Hungerkur von Dr. N. im Januar 1911.)

Datum	K_2O	Na_2O	$(NH_4)_2O$	CaO	MgO	Summe der Basen	P_2O_5	Präform. SO_3	Ester-SO_3	Cl	Summe der Säuren	Gesamtsumme	Titrierte Azidität in Aequivalenten	Reaktion gegen Lakmus
31. 12.	50,49	114,04	35,46	6,24	17,60	223,83	16,97	29,62	1,81	165,90	214,30	+ 9,53	— 22,72	0
1. 1.	152,17	4,09	42,38	15,56	14,28	228,48	52,89	29,83	4,28	230,76	317,76	— 89,28	— 24,47	+
2. 1.	20,07	29,76	8,83	3,21	5,25	67,12	20,61	18,81	0,67	73,80	113,89	— 46,77	— 3,62	+
3. 1.	75,61	65,98	22,16	5,35	7,18	176,28	30,53	32,64	1,32	28,60	93,03	+ 83,25	— 25,16	—
4. 1.	35,38	180,33	28,21	5,55	7,78	257,25	69,84	67,19	0,84	30,30	168,17	+ 89,08	— 40,76	—
5. 1.	49,16	80,66	38,68	7,28	10,50	186,28	27,59	52,08	1,95	15,33	96,95	+ 89,33	— 27,82	—
6. 1.	17,41	3,76	40,26	7,46	6,06	74,95	30,67	49,13	0,87	10,80	91,47	— 16,52	— 28,68	—
7. 1.	25,01	11,03	38,77	5,32	5,58	85,71	29,03	55,65	0,79	8,90	94,37	— 8,66	— 28,18	—
8. 1.	15,35	10,01	60,93	6,04	4,89	97,22	28,31	39,94	0,18	12,80	81,23	+ 15,99	— 31,70	—
9. 1.	14,35	2,36	30,41	3,99	3,47	54,58	14,37	25,80	1,08	12,80	54,05	+ 0,53	— 19,12	—
10. 1.	17,44	3,32	27,22	4,18	3,42	55,58	7,33	15,78	1,15	12,80	37,06	+ 18,52	— 19,12	—
11. 1.	28,39	2,96	33,47	3,66	2,08	70,56	7,61	16,11	0,34	28,60	52,66	+ 17,90	— 17,11	—
12. 1.	51,59	12,81	27,47	3,85	2,56	98,28	11,28	29,37	0,65	40,50	81,80	+ 16,48	— 15,10	0
13. 1.	47,72	22,70	22,16	6,94	4,43	103,95	17,81	32,39	2,24	40,50	92,94	+ 11,01	— 14,59	+
14. 1.	86,88	70,22	13,61	6,37	4,89	181,97	22,85	56,74	1,80	78,00	159,39	+ 22,58	— 13,08	+

Was zunächst das Verhältnis zwischen Natron und Kali betrifft, finden wir dieses in der Fastenzeit sehr grossen Schwankungen unterworfen. Um diese erklären zu können, müssen wir uns die Tabelle 8 wieder ins Gedächtnis zurückrufen. Danach nahm die Kaliausfuhr sowohl absolut wie auch im Verhältnis zum Eiweisszerfalle im Laufe der Fastenzeit ab und zeigte nur am letzten Tage einen geringen absoluten Anstieg. Natron dagegen steigt sowohl absolut als auch im Verhältnis zum Eiweisszerfall bis zum 4. 1. an, um dann krisenartig abzusinken. Wir haben dies eben schon damit erklärt, dass infolge des Fehlens von Basenzufuhr der Organismus zur Neutralisation und Ausfuhr der beim Eiweisszerfall entstehenden Säuren alles, was an Basen verfügbar war, heranholte, wobei anfangs das physiologisch leichter ersetzbare Kali, bei Mangel daran dann in steigendem Masse auch Natron ausgeführt wurde. Als der Natronvorrat erschöpft war, wurde diese Base sehr stark retiniert, und zur Neutralisation wieder in steigendem Masse das bei dem Eiweisszerfall vorzugsweise freiwerdende Kali benutzt.

Dementsprechend ist das Verhältnis zwischen Kali und Natron zunächst durch ein starkes Ueberwiegen des Kali gekennzeichnet; bei fortschreitender Uebersäuerung und Heranholen der letzten Basenreserven überwiegt dagegen das Natron, und bei dessen immer stärkerer Retention wird schliesslich wieder überwiegend Kali ausgeschieden, wobei jedoch die Menge beider Basen sehr stark herabgesetzt ist.

Bei Nahrungszufuhr wird dann wieder Natron stark zurückbehalten, während die Kaliausfuhr ansteigt, bis durch Kochsalzzufuhr auch die Natronausfuhr gesteigert werden kann.

Wenn der Vorrat an fixen Basen im Organismus zu Ende geht, entsteht bekanntlich Ammoniak bei dem dadurch bewirkten anormalen Eiweisszerfall. Anfangs des Fastens geht die ausgeschiedene Ammoniakmenge also zunächst zurück, um dann mit steigendem Basenmangel anzusteigen. Bei Nahrungszufuhr wird wieder der Eiweisszerfall zurückgedrängt, weshalb auch die Ammoniakausscheidung dann zurückgeht.

Die absolute ausgeführte Kalkmenge steigt bei dem Eiweisszerfall und Basenmangel im Organismus während des Fastens unbedeutend an und geht dann bei Nahrungszufuhr wieder auf das normale Mass zurück.

Die Magnesiaausscheidung verhält sich in ähnlicher Weise, nur ist gegen Ende des Fastens schon ein ausgeprägtes Zurückgehen zu bemerken, das beim Kalk nur am letzten Tage wahrnehmbar war. Bei ungenügender Nahrungszufuhr geht die Magnesiaausscheidung im Harn weiter zurück und steigt dann erst mit der stärkerwerdenden Nahrungszufuhr langsam an.

Unter dem Einfluss der Sylvesterfeier war das Verhältnis zwischen Kalk und Magnesia im Harn ein ganz abnormes, fast dreimal soviel Magnesia als Kalk wurde aussgeschieden. Am ersten Fastentage besserte sich das Verhältnis, aber von da ab macht sich dann der Zerfall der Körpersubstanz bemerkbar, wobei mehr Magnesia als Kalk frei wird. Durch die Nahrungszufuhr tritt dann wieder eine Besserung ein, jedoch bleibt das Verhältnis weit unter dem Optimum 5—2,5 CaO : 1 MgO.

Bei der Summe der Basen finden wir dann alle diese Faktoren gegen einander ausgewogen. Das Resultat ist, dass anfangs die Basenausscheidung zurückgeht, um mit dem Eiweisszerfall wieder bis zu einem gewissen Grade anzusteigen und dann mit der Retention der sauren Substanzen im Organismus wiederum abzusinken. Hierin ändert die basenarme Uebergangskost nichts und erst die basenreichere konzentriertere Nahrung kann wieder eine stärkere Basenausfuhr veranlassen.

Bei den Säuren fällt besonders auf, dass bei dem Zerfall von Körpersubstanz mehr Schwefelsäure als Phosphorsäure entsteht, was unsere Annahme, dass durch den Zerfall in erster Reihe die Muskulatur betroffen wird, nur stärken kann. Bei der Nahrungszufuhr werden dann vor allem die angesammelten Schwefelmengen in verstärktem Masse ausgeschieden.

Wer sich die Mühe machen wollte die Tabellen nachzurechnen, würde finden, dass beim Harn die Phosphorsäureäquivalente anders als in den anderen Tabellen berechnet sind. P_2O_5 ist sechswertig, also sollten z. B. 0,6028 g P_2O_5 25,46 mg-Aequivalenten, 1,8788 g P_2O_5 79,34 mg-Aequivalenten entsprechen, während in der Tabelle 11 nur 16,97 bzw. 52,89 zu finden sind. Es beruht darauf, dass die löslichen Trimetallphosphate nur in Gegenwart von überschüssigen freien Basen beständig sind. Der Harn enthält also nur Dimetallphosphate, die gegen Lakmus schwach alkalisch reagieren und also harnfähig sind. Deshalb

kommen im Harn von den sechs Valenzen des P_2O_5 nur 4, also $^2/_3$ bei der Berechnung in Betracht.

Das Chlor bietet keinen weiteren Anlass zu Betrachtungen, als wir schon oben angestellt haben. Nur möchte ich nochmals auf die Tatsache hinweisen, dass die Ausscheidung von Chlor und Natron keinerlei Uebereinstimmungen zeigen. Weiter ist es sehr bemerkenswert, dass am ersten Fastentage so viel Chlor ausgeschieden wird, dass die gesamten unorganischen Basen nicht zur Absättigung genügten. Damit hängt wohl eng zusammen, dass der Harn an diesem Tage intensiv nach Trimethylamin roch. Offenbar hat der Patient am Tage vorher Sardinen, Sardellen, Anjovis oder Hummer gegessen; doch war darüber keine Sicherheit zu erlangen.

Die Summe der unorganischen Säuren zeigt dasselbe Verhalten wie die der Basen: Anfangs Zunahme mit zunehmendem Eiweisszerfall, dann Abnahme infolge des Basenmangels; erst die reichlichere Basenzufuhr ermöglicht dann wieder eine verstärkte Säurezufuhr.

Der Unterschied zwischen Säuren und Basen, wobei die Säuren von den Basen abgezogen werden, also das Aequivalentenverhältnis im Harn ist bei der vernünftigen Ernährung des Patienten sonst wohl positiv gewesen, d. h. hat einen Basenüberschuss aufgewiesen, aber unter dem Einfluss der Sylvesterfeier ist es in den nächsten Tagen negativ geworden. Infolge der starken Natronausscheidung in der mittleren Fastenzeit wurde das Aequivalentenverhältnis wieder positiv, um bei fortschreitender Basenverarmung des Organismus wiederum negativ zu werden. Erst die Zufuhr basenreicherer Nahrung führte dann eine Besserung herbei.

Das einfache algebraische Addieren von positiven und negativen Mineralstoffen gibt kein zutreffendes Bild von den Aziditätsverhältnissen im Harn. Einen Grund hierzu haben wir in dem verschiedenen Verhalten der löslichen Phosphate gegen die Indikatoren zu suchen: während die Diakaliphosphate gegen Phenolphthalein und gegen Lakmus alkalisch reagieren, reagiert z. B. Dikalziumphosphat gegen Phenolphthalein sauer, aber gegen Lakmus schwach alkalisch. Je nach dem gegenseitigen Verhältnis der Basen zu einander bzw. zu den anderen Säuren wird die titrierte Azidität gegen Phenolphthalein trotz gleichbleibender Phosphorsäuremenge doch wechseln.

Den Hauptgrund aber haben wir in der Anwesenheit von organischen Stoffen im Harn zu suchen, die ohne freie Säuregruppen zu besitzen, doch gegen Phenolphthalein sauer reagieren, gegen Lakmus jedoch häufig neutral oder gar alkalisch reagieren. Es ist im Vorhergehenden schon öfter von diesen Stoffen die Rede gewesen, aber erst die Aequivalententabelle 11 gibt so recht klar zu erkennen, dass tatsächlich solche Stoffe und zwar in grossen Mengen ausgeschieden worden sind. Sie sind es ausschliesslich, die am 31. 12.—2. 1. und am 12.—14. 1. die saure Reaktion des Harnes gegen Phenolphthalein bewirken, denn

an diesen Tagen ist der Harn gegen Lakmus neutral oder gar alkalisch, enthielt also keine freie Säuregruppen.

Zu diesen organischen Nichtsäuren sauren Charakters gesellen sich dann noch organische Säuren, die so schwach sauer sind, dass sie noch harnfähig erscheinen, aber doch gegen Lakmus sauer reagieren. Vielleicht kommen da auch saure organische Salze und Bikarbonate mit in Betracht. Diese Stoffe bewirken dann die eigentliche Azidose in der Zeit vom 3.—11. 1. Ihre Menge scheint in erster Linie vom Eiweisszerfall abhängig zu sein, wie aus der Tabelle 8 hervorging. Dabei muss ihre Menge höchst beträchtlich sein. Wir finden nämlich am 3.—5. 1. im Harn einen beträchtlichen Ueberschuss von unorganischen Basen (+ 83,25 bis 89,33 mg-Aequivalente) und trotzdem eine Azidität, entsprechend 25,16 bis 40,76 mg-Aequivalenten Säure. Die Menge der sauren Nichtsäuren beträgt also 108,41 bis 129,84 mg-Aequivalente, entsprechend z. B. 2,5661 bis 3,0733 g freie Phosphorsäure oder 4,3402 bis 5,1981 g freie Schwefelsäure.

Die Bilanz der Verbindungsgewichte (Tab. 12) ergibt während des Fastens naturgemäss einen bedeutenden Verlust von sowohl Basen als Säuren. Wie wir schon in dem Vorhergehenden bei den einzelnen Stoffen auseinander gesetzt haben, wurden dabei zunächst die Basen und zwar nicht nur für die Ausfuhr der unorganischen Säuren, sondern auch zur Absättigung von sauren organischen Stoffen seht stark in Anspruch genommen. Abgesehen vom ersten Hungertage, der ja unter dem Einfluss der anormalen Nahrungszufuhr des vorhergehenden Tages stand, überwiegt deshalb auch die Ausfuhr der Basen über die der Säuren ganz bedeutend, wobei nicht einmal das Ammoniak, das doch auch zur Absättigung dienen kann, aber im Kot nicht mitbestimmt wurde, mit berücksichtigt wurde. Im zweiten Teil des Fastens aber, wo der Basenvorrat des Organismus erschöpft war, überwiegt die Säureausfuhr so überwältigend, dass in der Schlussbilanz des Fastens nur noch dieses Uebergewicht zur Erscheinung kommt. Es beruht dies, wie schon oft erwähnt wurde, auf der Tatsache, dass die zerfallenden Eiweisskörper alle mehr Säuren als Basen enthalten.

Während der Zeit der Uebergangsnahrung wurde, abgesehen vom ersten Tage, wo noch mehr Säuren aus- als eingeführt wurden, sowohl Basen als Säuren zum Wiederaufbau des Körpers zurückgehalten. Trotz des Basenmangels der Nahrung wurden dabei die Basen weit stärker als die Säuren retiniert, so dass das Gesamtresultat dieser Zeit eine Anreicherung von Basen bedeutet.

Die Gesamtbilanz von sowohl Fasten- wie Nachperiode ergibt dann, dass zwar ein Verlust an Körpermaterial, sowohl von unorganischen Basen als Säuren stattgefunden hat, dass aber dabei der Verlust an Säuren weit grösser als an Basen war. Das Resultat der Kur besteht also allgemein ausgedrückt in einer Entsäuerung, einer Entschlackung des Organismus.

Tabelle 12.

Bilanz in Milliäquivalenten. (Hungerkur des Herrn Dr. med. N., Januar 1911.)

Datum		K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Summe der Basen	P_2O_5	SO_3	Cl	Summe der Säuren	Gesamtsumme
	Hungerperiode:										
1. 1.	Zufuhr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ausscheidung	152,88	4,55	16,30	14,50	188,23	80,66	35,39	231 31	347,36	— 159,13
	Bilanz	— 152,88	— 4,55	— 16,30	— 14,50	— 188,23	— 80,66	— 35,39	— 231,31	— 347,36	— 159,13
2. 1.	Zufuhr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ausscheidung	20,79	30,22	3,95	5,47	60,43	32,23	20,76	74,36	127,35	— 66,92
	Bilanz	— 20,79	— 30,22	— 3,95	— 5,47	— 60,43	— 32,23	— 20,76	— 74,36	— 127,35	— 66,92
3. 1.	Zufuhr	4,45	2,19	0,85	0,38	7,87	0,38	2,33	1,60	4,31	+ 3,56
	Ausscheidung	76,32	66,44	6,09	7,40	156,25	47,12	35,24	29,15	111,51	+ 44,74
	Bilanz	— 71,87	— 64,25	— 5,24	— 7,02	— 148,38	— 46,74	— 32,91	— 27,55	— 107,20	— (+) 41,18
4. 1.	Zufuhr	4,27	1,26	0,86	0,37	6,76	0,81	1,11	0,60	2,52	+ 4,24
	Ausscheidung	36,10	180,79	6,29	8,00	231,18	106,08	69,31	30,86	206,25	+ 24,93
	Bilanz	— 31,83	— 179,53	— 5,43	— 7,63	— 224,42	— 105,27	— 68,20	— 30,26	— 203,73	— (+) 20,69
5. 1.	Zufuhr	3,49	0,85	0,48	0,31	5,13	0,54	3,99	0,22	4,75	+ 0,38
	Ausscheidung	49,87	81,12	8,02	10,72	149,73	42,71	55,31	15,88	113,90	+ 35,83
	Bilanz	— 46,38	— 80,27	— 7,54	— 10,41	— 144,60	— 42,17	— 51,32	— 15,66	— 109,15	— (+) 35,45
6. 1.	Zufuhr	1,31	2,19	0,81	0,34	4,65	0	3,41	0,22	3,63	+ 1,02
	Ausscheidung	21,53	4,17	12,94	7,09	45,73	54,84	52,01	12,34	119,19	— 73,46
	Bilanz	— 20,22	— 1,98	— 12,13	— 6,75	— 41,08	— 54,84	— 48,60	— 12,12	— 115,56	— 72,44
7. 1.	Zufuhr	6,59	2,26	0,58	0,31	9,74	1,35	2,13	0,50	3,98	+ 5,76
	Ausscheidung	30,46	11,41	12,64	6,94	61,45	55,29	58,74	10,82	124,85	— 63,40
	Bilanz	— 23,87	— 9,15	— 12,06	— 6,63	— 51,71	— 53,94	— 56,61	— 10,32	— 120,87	— 57,64
Total	Zufuhr	**20,11**	**8,75**	**3,58**	**1,71**	**34,15**	**3,08**	**12,97**	**3,14**	**19,19**	— (+) **14,96**
	Ausscheidung	387,95	378,70	66,23	60,12	893,00	418,93	326,76	404,72	1150,41	— 257,41
	Bilanz	**— 367,84**	**— 369,95**	**— 62,65**	**— 58,41**	**— 858,85**	**— 415,85**	**— 313,79**	**— 401,58**	**— 1131,22**	**— 272,37**

Tabelle 12 (Fortsetzung).

Datum		K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Summe der Basen	P_2O_5	SO_3	Cl	Summe der Säuren	Gesamtsumme
	Nachperiode:										
8. 1.	Zufuhr	18,35	29,91	5,63	6,58	60,47	15,62	22,21	41,47	79,30	— 18,83
	Ausscheidung	19,89	11,63	11,06	11,66	54,24	49,66	42,76	13,95	106,37	— 52,13
	Bilanz	— 1,54	+ 18,28	— 5,43	— 5,08	+ 6,23	— 34,04	— 20,55	+ 27,52	— 27,07	— (—) 33,30
9. 1.	Zufuhr	38,31	43,63	40,59	9,98	132,51	68,93	18,02	65,08	152,03	— 19,52
	Ausscheidung	23,84	4,71	40,13	13,74	82,42	53,33	29,02	14,61	96,96	— 14,54
	Bilanz	+ 14,47	+ 38,92	+ 0,46	— 3,76	+ 50,09	+ 15,60	— 11,00	+ 50,47	+ 55,07	+ (—) 4,98
10. 1.	Zufuhr	33,18	33,44	20,04	9,62	96,28	28,32	23,47	50,10	101,89	— 5,61
	Ausscheidung	25,66	5,13	22,01	13,32	66,12	24,05	19,73	14,97	58,75	+ 7,37
	Bilanz	+ 7,52	+ 28,31	— 1,97	— 3,70	+ 30,16	+ 4,27	+ 3,74	+ 35,13	+ 43,14	— (+) 1,76
11. 1.	Zufuhr	70,01	54,48	37,03	17,10	178,62	31,09	27,22	76,42	134,73	+ 43,89
	Ausscheidung	38,72	13,31	45,40	15,88	113,31	67,74	29,56	31,74	129,04	— 15,73
	Bilanz	+ 31,29	+ 41,17	— 8,37	+ 1,22	+ 65,31	— 36,65	— 2,34	+ 44,68	+ 5,69	+ (+) 28,16
Total	Zufuhr	**159,85**	**161,46**	**103,29**	**43,28**	**467,88**	**143,96**	**90,92**	**233,07**	**467,95**	+ (—) **0,07**
	Ausscheidung	108,11	34,78	118,60	54,60	316,09	194,78	121,07	75,27	391,12	— (—) 75,03
	Bilanz	+ **51,74**	+ **126,68**	— **15,31**	— **11,32**	+ **151,79**	— **50,82**	— **30,15**	+ **157,80**	+ **76,83**	+ **74,96**
	Beide Perioden zusammen:										
	Hungerperiode	20,11	8,75	3,58	1,71	34,15	3,08	12,97	3,14	19,19	— (+) 14,96
	Nachperiode	159,85	161,46	103,29	43,28	467,88	143,96	90,92	233,07	467,95	+ (—) 0,07
	Totalzufuhr	**179,96**	**170,21**	**106,27**	**44,99**	**502,03**	**147,04**	**103,89**	**236,21**	**487,14**	— (+) **14,89**
	Totalausscheidung . .	496,06	413,48	184,83	114,72	1209,09	613,71	447,83	479,99	1541,53	— 332,44
	Totalbilanz	— **316,10**	— **243,27**	— **77,96**	— **69,73**	— **707,06**	— **466,67**	— **343,94**	— **243,78**	— **1054,39**	— (—) **347,33**

So klein und meinem eigenen Gefühl nach unvollständig die vorliegende Untersuchung sein mag, hat sie uns doch wichtige Aufschlüsse über den Mineralstoffwechsel beim Fasten gegeben. Danach werden zunächst etwa im Organismus vorhandene Säureschlacken nach Massgabe des verfügbaren Basenbestandes ausgeführt. Solange der Organismus dann noch Reserveenergiestoffe zur Verfügung hat, sinkt die Ausfuhr der Mineralstoffe rasch ab. Bei dem einsetzenden Gewebezerfall steigt die Ausfuhr wieder stark an. Dabei werden beim Eiweisszerfall nur wenig unorganische Basen, aber sehr viel unorganische Säuren frei und gleichzeitig infolge des Basenmangels und der dadurch bewirkten mangelhaften Oxydation der organischen Zerfallprodukte grosse Mengen organischer Stoffe saurer Natur gebildet.

Die sauren Substanzen werden dann noch so lange wieder in verstärktem Masse ausgeführt, als noch Basen vorhanden sind. Mit sinkendem Basenbestand im Organismus sinkt wieder die Ausfuhr der unorganischen Salze, bis sich im Organismus so viel saure Stoffe angesammelt haben, dass sie unter allen Umständen ausgeführt werden müssen.

Wir befinden uns da mitten in einem verhängnisvollen Kreis von Wirkung und Rückwirkung. Weil Basenmangel im Organismus herrscht, tritt ein anormaler Zerfall von Körpersubstanz ein, oder richtiger ausgedrückt, können wohl die z. T. normal entstehenden Zerfallprodukte nicht in normaler Weise weiter verbrannt werden. Dadurch entstehen im Organismus also reichliche Mengen saurer Substanzen, die wiederum den normalen Verlauf des Eiweissabbaues weiter verschlechtern müssen.

Dass trotzdem die Ausfuhr von diesen Zersetzungsprodukten gegen Ende des Fastens sinkt, ist nach Tab. 12 dann unzweifelhaft dadurch bedingt, dass jetzt im Organismus ein so grosser Basenmangel herrscht, dass die entstehenden sauren Substanzen nicht mehr in genügendem Masse ausgeschieden werden können. Die Folge davon ist der azidose Zustand mit daraus folgender Herzschwäche.

Gerade der sinkenden Stickstoffausfuhr bei solcherweise steigender Ausfuhr von Basen und Säuren am Schluss des Fastens möchte ich eine besondere Bedeutung als ein Zeichen vergrösserten Gewebezerfalls bei ungenügender Ausfuhrmöglichkeit für die gebildeten Stoffwechselschlacken saurer Natur beimessen, die lebenbedrohend wirkt, und diese Verhältnisse in Verbindung mit der sinkenden Herztätigkeit waren es, die Prof. Kraft und mich zur Unterbrechung der Kur veranlassten.

Eine genaue Ueberlegung unserer Resultate führt dann dahin, dass bei dieser Hungerkur verschiedene Fehler begangen worden sind,

die sicher nicht ohne Einfluss auf das therapeutische Resultat gewesen sein können. Zunächst war es entschieden ein Fehler, dass der Patient unmittelbar vor dem Eintritt in die Fastenkur eine Sylvesterfeier, auch wenn noch so mässig mitgemacht hat. Einesteils stimmen alle Beobachter darin überein, dass das Fasten an sich schwerer empfunden wird, wenn man es unvermittelt anfängt, sich dagegen viel leichter ertragen lässt, wenn die Nahrungszufuhr schon am vorhergehenden Tage gegen die Norm herabgesetzt wird. Andernteils ist durch die Aufnahme verschiedener säurehaltiger und eiweissreicher Delikatessen bei dieser Feier der Organismus sowohl mit Eiweiss- als auch mit Säureschlacken beladen worden, die zu allererst ausgeschieden werden mussten, bevor sich das Fasten überhaupt geltend machen konnte. So war der erste Tag nur der Ausfuhr dieser Schlacken gewidmet, also für den therapeutischen Effekt verloren.

Weiter sehen wir an den ausgeschiedenen Harnmengen im Vergleich mit dem spezifischen Gewicht, dass die Flüssigkeitszufuhr wahrscheinlich zu gering gewesen ist. Gerade bei Basenmangel im Organismus in der Nahrung wird jedoch die Flüssigkeitszufuhr von ganz besonderem Wert für die Ausfuhr, indem die sauren Substanzen, die keine Säuren sind, nur in verhältnismässig geringer Konzentration ausgeschieden werden. Wird viel Flüssigkeit in solchen Fällen verabreicht, so können noch trotz des Basenmangels grössere Mengen dieser Stoffe ausgeschieden werden. Sonst sammeln sie sich im Organismus an und stören, wie wir schon wiederholt gesehen haben, dort den Stoffwechsel.

Dann haben wir gesehen, dass bei dem Körperzerfall mehr Säuren als Basen entstehen und dass die Ausfuhr dieser Säuren durch den Basenmangel behindert wird, woraus schliesslich der Zustand einer gefährlichen Herzschwäche resultierte, die zum Abbruch des Fastens zwang. Um dem vorzeitigen Eintritt dieser Herzschwäche entgegenzuwirken, hätte man also für eine rasche Ausfuhr der entstehenden sauren Substanzen sorgen müssen, was betr. Nichtsäuren nach dem eben Gesagten eben durch reichliche Flüssigkeitszufuhr hätte geschehen können. Zur Ausfuhr der Säuren aber hätte man für eine genügende Basenzufuhr Sorge tragen müssen, was leider nicht geschehen ist.

Ebenso war es ein doppelter Fehler, dass die Uebergangsnahrung dann säurereich war. Einerseits ist dadurch eine Verschwendung des zugeführten Stickstoffs verursacht worden, der ja zu seiner optimalen Ausnutzung einen genügenden Basenüberschuss verlangt. Andererseits sind noch mehr Säuren zugeführt worden, ohne dass diese oder die schon im Organismus Vorhandenen die zur Ausfuhr nötige Basenmenge vorfanden.

Zum Schluss können wir noch aus dem Vorstehenden einige praktische Winke für die Anstellung von Hungerkuren ziehen, die in der Umkehrung der in unserer Untersuchung gemachten Fehler resultieren:

Der Patient soll am Tage vor dem Beginn der Fastenkur nur eine beschränkte, am besten ungenügende, jedenfalls eiweissarme Nahrung geniessen, die möglichst basenreich sein soll.

Der Patient soll während des Fastens reichliche Flüssigkeitsmengen zu sich nehmen. Diese dürfen sehr gern etwas Zucker (50—60 g täglich) enthalten, müssen aber auch reichliche Basenmengen zuführen. Dieses Ziel wird am besten erreicht durch Darreichung von Fruchtsäften, basenreichen Gemüseabkochungen oder Auflösungen von ebensolchen Pflanzenextrakten.

Die Uebergangsnahrung soll möglichst leicht verdaulich sein, physiologisch hochwertiges Eiweiss enthalten und grossen Basenüberschuss besitzen. Milch ist nach allen Erfahrungen am ersten Tage verpönt, ebenso Eier und Fleisch. Am besten wird man ungesalzenes Kartoffelmus statt des sonst empfohlenen Zwiebacks oder Brotes reichen.

Der Harn soll während des Fastens, ganz besonders aber bei der Uebergangsernährung gegen Lakmus alkalisch reagieren.

Die Untersuchungen werden fortgeführt.

XV.

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik zu München
(Vorstand: Prof. Friedrich Müller).

Zur Frage der Abhängigkeit des Eiweissstoffwechsels vom Säuren-Basengehalt der Nahrung.

(Zugleich Beiträge zur Harnreaktion, zur Stickstoffverteilung im Harn und zur Frage des Eiweissminimums.)

Von

W. H. Jansen,

unter Mitwirkung von **W. Biehler** und **P. Legène** in München.

(Mit 2 Kurven im Text.)

Einleitung.

Mit dem Ausbau der physiko-chemischen Untersuchungsmethoden hat die neuere Physiologie die Wichtigkeit der verschiedenen Mineralsalze für die biologischen Lebensvorgänge erkannt. Das Studium der Säure-Alkali-Wirkung interessiert besonders den Kliniker, indem es zur Klärung der Lehre von der Azidosis und der darauf beruhenden Krankheiten beiträgt. In den letzten Jahren haben nun Röse und Berg (1) die Lehre aufgestellt, dass bei säurereicher Kost Stickstoff- und Säureschlacken im Organismus retiniert werden, und diese dann letzten Grades ganz allgemein als krankmachende Ursache anzusprechen sind. Diese Lehre erweckt in hohem Grade ebenfalls klinisches Interesse und erfordert eine Stellungnahme hinsichtlich der Fragen allgemeiner Pathogenese. Aus ihr hat Berg (1) dann weiter gefolgert und zu beweisen versucht, dass der Eiweissbedarf des Organismus bei säurereicher Kost infolge der schlechteren Ausnutzung durch herabgesetzte Oxydation grösser wird. Er stellt dann auf Grund dieser Anschauung die Forderung, dass eine gesunderhaltende Ernährung einen Ueberschuss an Alkali (= Basen) enthalten solle. Demnach steht nach den genannten Autoren der Eiweissstoffwechsel in allerengster Abhängigkeit vom Mineralstoffwechsel. Mit anderen Worten bestimmt der Säure-Basen-Gehalt der Nahrung den N-Umsatz in der Weise, dass ein Ueberwiegen der Säuren in der Nahrung den N-Umsatz steigert, ein Ueberwiegen der Basen dagegen ihn herabsetzt. Wenn diese Anschauuung sich als physiologische Tatsache bewahrheiten würde, so wäre sie von weittragendem ernährungsphysiologischem Interesse, so dass auch von diesem Gesichtspunkte eine kritische Stellungnahme geboten erscheint.

Eigene Versuche.

I. Der N-Stoffwechsel und die Harnreaktion.

Röse und Berg beziffern ihre Versuche und deren Materialaufarbeitung auf die Jahre 1912—1918. Leider muss die Allgemeinheit, die an diesen umfangreichen Arbeiten interessiert ist, sich mit kurzen Auszügen aus den Arbeitsergebnissen begnügen, die an verschiedenen Stellen der Literatur erschienen sind (vgl. Literaturverzeichnis sub 1), ohne an den einzelnen Daten und ihrer Deutung eine objektive Kritik üben zu können. Wir waren uns von vornherein darüber klar, dass die Versuche in Anbetracht des Aufwandes an Zeit und Kosten unsererseits unter den Kriegsernährungsverhältnissen nicht in vollem Umfang wiederholt werden konnten. Wir begnügten uns deshalb damit, die prinzipielle Frage zu prüfen, ob der N-Umsatz bei säurereicher Kost auf Grund ungenügender Oxydation im Organismus eine Steigerung erfährt. Des Weiteren untersuchten wir die Harnreaktion und die N-Verteilung im Harn. Hauptbedingung war eine möglichst einfache und eindeutige Versuchsanordnung, die wir auf Grund folgender Ueberlegungen trafen. Die beiden Autoren geben an, dass bei genügendem Basenüberschuss in der Nahrung der Eiweissbedarf des Organismus minimal ist, und dass er bei säurereicher Ernährung grösser wird. Aus dieser These müssen wir folgern, dass eine Zulage von anorganischen Säuren in ionisierbarer Form zu einer Kost, welche vorher einen Basenüberschuss enthielt, den N-Umsatz steigern muss. Ein solch einfacher Versuch dürfte für die ganze Frage entscheidend sein. Wir führten ihn an zwei Personen aus. Ferner wurden Versuche an denselben und noch zwei weiteren Personen angestellt, bei welchen die Säure nach basenreicher Vorperiode in gebundener Form als Haferflocken, und danach bei einer Person als Fleisch verabreicht wurde.

Es ist für jeden, der N-Umsatzversuche gemacht hat, eine bekannte Erscheinung, dass trotz gleichbleibender Energie- und N-Zufuhr der Tages-N-Umsatz Schwankungen erleidet, die umso grösser ausfallen, je grösser der Gesamt-N-Umsatz ist. Diese Tagesschwankungen machen häufig die Bewertung feinerer N-Bilanzausschläge unmöglich. Um solche recht deutlich und für die Beurteilung ganz einwandfrei hervorzuheben, haben wir die Versuchspersonen zunächst auf ihr minimales Stickstoffgleichgewicht eingestellt. Somit erfüllen wir eine Forderung, die von Röse und Berg aus allerdings anderen Erwägungen als Vorbedingung aufgestellt wurde. Im übrigen dürfte es sich aus genannten Gründen empfehlen, künftig alle Untersuchungen über den Eiweissstoffwechsel auf der Grundlage des minimalen Stickstoffgleichgewichtes auszuführen.

Die Lebensmittel wurden vor Beginn des Versuchs in einer für die Versuchsdauer ausreichenden Menge angeschafft, um eine möglichst gleichartige Zusammensetzung der Nahrung an den einzelnen Nährstoffen zu

erhalten. Von einer einseitigen Kost, wie sie Röse und Berg in Form von Kartoffeln mit Butter oder Brot mit Butter verabreichten, nahmen wir Abstand, weil wir bei Gelegenheit von Brotausnutzungsversuchen andere Resorptionsverhältnisse im Darm beobachten konnten, als bei Verfütterung desselben Brotes mit gemischter Kost. Um uns den natürlichen Ernährungsverhältnissen anzupassen, und das zur Frage stehende Problem unter den üblichen alltäglichen Lebensbedingungen zu studieren, wählten wir die gemischte Kost. Tabelle 1 gibt uns über die Zusammenstellung der Kost in den einzelnen Perioden (vgl. hierzu Tab. B, I u. II), sowie über ihren Stickstoff- und Kaloriengehalt Aufschluss.

Tabelle 1.

Periode	Nahrungsmenge pro Tag								Gesamt-Stickstoff	Gesamt-Rohkalorien
	Frisch-Kartoffel	Brot	Butter	Zucker	Mehl	Milch in ccm	Ei g	Tee in ccm		
1	1000	115	100	50	25	1000	50	—	10,3	3581
2	1000	115	130	75	25	800	50	—	9,29	3574
3	1200	—	140	100	100	400	50	400	7,85	3698
4	1200	—	160	125	100	150	—	600	5,61	3651
5α	1200	115	160	125	25	150	—	800	5,61	3651
5β	1200	115	160	125	25	—	—	800	4,86	3546
6	1200	115	160	125	25	—	—	800	4,86	3546
7	1200	115	160	125	25	—	—	800	4,86	3546

Die Tagesration der Nahrung jeder einzelnen Periode wurde auf ihren N-Gehalt untersucht. Es wurde mit einer N-Aufnahme von 10,3 g pro Tag begonnen, die dann im Laufe der einzelnen Perioden stufenweise auf 9,29, 7,85, 5,61, 4,86 p pro Tag verringert wurde. Dies geschah in der Weise, dass das Ei und allmählich auch die Milch der Kost entzogen wurden. Dabei wurde der N-Gehalt der Eier aus einer Durchschnittsanalyse mit 2,0 pCt., der N-Gehalt der analysierten Milch mit 0,5 pCt. in Rechnung gestellt. Der gleichzeitig eintretende Verlust an Fett, Kohlehydraten und Kalorien wurde durch eine Steigerung des Butter- und Zuckeranteils der Nahrung ausgeglichen. Für den Grad dieser Steigerung war die Kalorienzahl der Nahrung massgebend, die ungefähr dieselbe während der einzelnen Perioden bleiben sollte. Ein Vergleich der betreffenden Stäbe in Tabelle 1 gibt ein anschauliches Bild der Variationen in der Kost während der einzelnen Perioden.

Der Kaloriengehalt der gesamten Tagesration der Nahrung wurde in den Perioden 4—7 in der Berthelot-Mahler'schen Bombe von Herrn Professor Franz Müller bestimmt, dem ich für seine liebenswürdige Mithilfe an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte. Der Kaloriengehalt der Nahrung in den Perioden 1—3 wurde additiv aus den eigens hierzu analysierten Kalorienwerten der einzelnen Nahrungskomponenten ermittelt.

Den Mineralstoffwechsel haben wir nicht untersucht. Für die Beurteilung des Säure-Basengehalts der Nahrung haben wir die Analysen mit

der Aequivalentenberechnung der Aschebestandteile nach Berg zugrunde gelegt. Auf Grund dieser Berg'schen Tabellen ist der Gehalt der einzelnen Nahrungsmittel an Säuren und Basen und ihre algebraische Summe berechnet und in Tabelle 2 zusammengestellt. Mit + Zeichen sind die Basen, mit — Zeichen die Säuren bezeichnet. Die Zahlen selbst geben den Ueberschuss der betreffenden Gattung in Milligramm-Aequivalenten wieder.

Tabelle 2.

Periode	Säure-Basen-Gehalt in Milligramm-Aequivalenten							
	Kartoffel	Brot	Butter	Zucker	Mehl	Milch	Ei	Algebraische Summe
1	+ 67,1	— 12,65	— 4,33	aschefrei	— 0,66	+ 16,90	— 12,23	+ 54,13
2	+ 67,1	— 12,65	— 5,63	„	— 0,66	+ 13,52	— 12,23	+ 49,43
3	+ 80,52	—	— 6,06	„	— 2,66	+ 6,76	— 12,23	+ 66,33
4	+ 80,52	—	— 6,93	„	— 2,66	+ 2,53	—	+ 73,46
5α	+ 80,52	— 12,65	— 6,93	„	— 0,66	+ 2,53	—	+ 62,81
5β	+ 80,52	— 12,65	— 6,93	„	— 0,66	—	—	+ 60,28
6	+ 80,52	— 12,65	— 6,93	„	— 0,66	—	—	+ 60,28
7	+ 80,52	— 12,65	— 6,93	„	— 0,66	—	—	+ 60,28

Die Nahrungsmittel sind eindeutig charakterisiert, mit Ausnahme der Kartoffeln, von denen es verschiedene Sorten gibt. Wir wählten eine Sorte mit dem Namen „Schneeflocken", deren Analyse folgende Ergebnisse hatte: Wasser 71,6 pCt., N 0,314 pCt., Stärke 18,6 pCt.

Eine Kartoffelsorte dieser Zusammensetzung gibt Berg mit einem Basenüberschuss von + 6,71 an. Wir glauben also diesen Wert ohne grossen Fehler in unsere Rechnung einsetzen zu dürfen. Es ist überhaupt nicht angängig, diesen absoluten Zahlen in unserem Versuch allzu grosse Bedeutung beizulegen. Die Zusammensetzung unserer Versuchskost gewährleistet an sich schon einen grossen Alkalireichtum. Wenn wir trotzdem die Berg'schen Milligramm-Aequivalentenwerte zugrunde legten, so geschah es, um später bei der Säurezulage rechnerische Vergleichsmöglichkeiten zu schaffen (s. Tabelle 4). Dabei sind wir uns bewusst, dass die Berg'schen Berechnungen der Aequivalentenverhältnisse nicht jeder Kritik standhalten können. So berechnet Berg z. B. P_2O_5 stets als dreibasische Säure, während sie doch ebenfalls als ein- und zweibasische Säure auftritt. Den hohen Basenüberschuss, den Berg in seinen Tabellen für Rohrzucker angibt, konnten wir uns nicht entschliessen in unsere obige Tabelle mit aufzunehmen, da sich der von uns verwendete Zucker bei der Analyse so gut wie aschefrei erwies.

Es bedarf wohl kaum eines Hinweises darauf, dass die Versuchspersonen eine genau festgesetzte, regelmässige Lebensweise führten. Ihre Tätigkeit bestand in täglichen Laboratoriumsarbeiten. Die Flüssigkeitsaufnahme war auf 1700—1800 ccm pro Tag bemessen. Soweit hierfür Wasser gebraucht wurde, ist es vorher destilliert worden.

ge — Hafermischkost).

N-Verteilung im Harn						Harnreaktion				
absolut pro Tag			in pCt. des Gesamt-N			absolut pro Tag			Prim.: sekund. Phosph.	PH
Ammoniak-N	Harnstoff-N	Endog.-N	Ammoniak-N	Harnstoff-N	Endog.-N	Titr. Azidit.	Titr. Akalit.	Neutralisationsvermög.		
0,176	8,55	1,33	1,7	85,0	13,2	144,4	854	998	1 : 6,26	—
0,149	7,69	1,09	1,6	86,2	12,2	187,0	886,7	1072	1 : 5,05	—
0,145[3])	5,21	1,04	2,3[4])	81,5	16,2	159,9	1075	1234	1 : 7,19	—
0,115[3])	3,17	1,04	2,6[4])	73,3	24,1	183,3	973	1155	1 : 9,06	—
0,144	3,81	1,43	2,7	70,6	26,5	91,0	965	1056	1 : 11,3	7,11
0,088	2,58	1,11	2,3	68,2	29,4	76,5	1077	1154	1 : 15,4	7,25
0,249	2,19	0,93	7,4	65,0	27,6	272,0	617	889	1 : 2,59	6,10
0,150	2,78	1,05	3,7	70,0	26,4	120,1	1035	1155	1 : 9,60	6,98
—	—	—	—	—	—	215,3	675	890	1 : 3,40	6,35
0,186	10,22	1,72	1,5	84,2	14,2	217,4	1044	1261	1 : 4,78	—
0,115	7,36	1,54	1,2	81,6	17,2	244,4	842	1086	1 · 3,67	—
0,132[3])	5,30	1,35	1,7[4])	78,4	19,9	153,3	951	1105	1 : 6,36	—
0,107[3])	3,21	1,37	2,5[4])	68,6	28,9	193,7	1169	1363	1 : 7,21	—
0,113	2,48	1,31	2,9	63,5	33,6	78,0	944	1023	1 : 13,4	7,42
0,095	2,39	1,18	2,5	65,3	32,2	90,0	1056	1150	1 : 13,1	7,11
0,222	2,29	1,16	6,0	62,2	31,5	357,0	526	883	1 : 1.74	5,83
0,165	2,17	1,11	4,7	63,0	32,3	130,0	945	1076	1 : 9,08	7,09
0,266	2,29	1,12	7,2	62,3	30,5	204,0	462	666	1 : 2,45	6,21

kost — Fleischmischkost).

0,179	5,15	1,32	2,6	77.4	19,9	185,4	916	1101	1 : 6,34	—
0,151	3,72	1,20	3,0	73,2	23,6	140,6	868	1008	1 : 6,57	—
0,462	3,46	1,16	9,1	68,1	22,8	292,7	358	651	1 : 1,37	—
0,538	3,44	1,45	9,9	63,4	26,7	—	—	—	—	—

Hafermischkost).

0,171	3,97	1,07	3,3	76,2	20,5	137,6	703	841	1 : 5,47	—
0,145	2,65	0,75	4,0	74,8	21,2	135,6	751	887	1 : 5,84	—
0,387	2,82	0,84	9,5	69,8	20,7	307,3	341	648	1 : 1,17	—

Kohlehydrataufnahme infolge Magenstörungen an den Vortagen.

der Periode, so dass ihre Summe nicht genau dem Wert des Gesamt-N

a beide aus den sub 3) angeführten Gründen nicht genau übereinstimmen.

Tabelle A.

I. Legène. Basenreicher Vorversuch und säurereicher Hauptversuch (künstliche Säurezulage — Hafermischkost).

Lfd. Nummer der Periode	Datum	Dauer der Periode	Kostformen	Körpergewicht Gewinn — Verlust pro Periode kg	Aufnahme pro Tag Kalor.	Aufnahme pro Tag N in g	Ausscheidung pro Tag im Kot: Kot trocken	im Kot: Kalor.	im Kot: N	im Harn: N	N-Bilanz pro Tag	Verwertete Kalor. pro Tag	N-Verteilung im Harn absolut pro Tag: Ammoniak-N	Harnstoff-N	Endog.-N	in pCt. des Gesamt-N: Ammoniak-N	Harnstoff-N	Endog.-N	Harnreaktion absolut pro Tag: Titr. Azidit.	Titr. Alkalit.	Neutralisationsvermög.	Prim.: sekund. Phosph.	PH
1	16. 4.—21. 4.	6 Tage	Basenreiche Vorperiode: Kartoffelmischk. + 1000 Milch	— 0,1	—	10,30	—	—	—	9,60	—	—	0,176	8,55	1,33	1,7	85,0	13,2	144,4	854	998	1 : 6,26	—
2	22. 4.—28. 4.	7 „	„ + 600 „	+ 0,2	3574	9,29	15,0	55,5	0,71	8,91	— 0,33	3469,5	0,149	7,69	1,09	1,6	86,2	12,2	187,0	886,7	1072	1 : 5,05	—
3	29. 4.— 5. 5.	7 „	„ + 400 „	+ 1,0	3698	7,85	23,1	102,1	1,06	6,20	+ 0,59	3595,9	0,145[3]	5,21	1,04	2,3[4]	81,5	16,2	159,9	1075	1234	1 : 7,19	—
4	6. 5.—15. 5.	10 „	„ + 150 „	— 1,0	3651	5,61	13,6	59,2	0,79	4,32	+ 0,50	3591,8	0,115[3]	3,17	1,04	2,6[4]	73,3	24,1	183,3	973	1155	1 : 9,06	—
5α [1]	16. 5.—20. 5.	5 „	„ + 150 „	+ 0,7	3651	5,61	18,2	84,4	1,10	5,40	— 0,89	3566,6	0,144	3,81	1,43	2,7	70,6	26,5	91,0	965	1056	1 : 11,3	7,11
5β	21. 5.—26. 5.	6 „	„ rein „	— 0,3	3546	4,86	18,2	84,4	1,10	3,78	± 0	3461,5	0,088	2,58	1,11	2,3	68,2	29,4	76,5	1077	1154	1 : 15,4	7,25
6	27. 5.— 9. 6.	14 „	Säurezulageperiode: „ + Säurezulage	+ 0,7	3546	4,86	19,9	96,0	1,30	3,37	+ 0,19	3450,0	0,249	2,19	0,93	7,4	65,0	27,6	272,0	617	889	1 : 2,59	6,10
7 [2]	10. 6.—18. 6.	9 „	Zwischenperiode: „	+ 0,5	3546	4,86	12,7	58,1	0,86	3,97	± 0	3487,9	0,150	2,78	1,05	3,7	70,0	26,4	120,1	1035	1155	1 : 9,60	6,98
8	19. 6.—22. 6.	4 „	Säureperiode: Hafermischkost	— 0,4	3647	4,83	—	—	—	4,12	—	—	—	—	—	—	—	—	215,3	675	890	1 : 3,40	6,35

II. Huber.

Lfd. Nummer der Periode	Datum	Dauer der Periode	Kostformen	Körpergewicht kg	Aufnahme Kalor.	Aufnahme N in g	Kot trocken	Kot Kalor.	Kot N	Harn N	N-Bilanz pro Tag	Verwertete Kalor. pro Tag	Ammoniak-N	Harnstoff-N	Endog.-N	Ammoniak-N %	Harnstoff-N %	Endog.-N %	Titr. Azidit.	Titr. Alkalit.	Neutralisationsvermög.	Prim.: sekund. Phosph.	PH
1	16. 4.—21. 4.	6 Tage	Basenreiche Vorperiode: Kartoffelmischk. + 1000 Milch	— 0,7	—	10,30	—	—	—	12,18	—	—	0,186	10,22	1,72	1,5	84,2	14,2	217,4	1044	1261	1 : 4,78	—
2	22. 4.—28. 4.	7 „	„ + 800 „	— 0,7	3574	9,29	19,5	83,2	1,14	9,01	— 0,86	3441,8	0,115	7,36	1,54	1,2	81,6	17,2	244,4	842	1086	1 · 3,67	—
3	29. 4.— 5. 5.	7 „	„ + 400 „	+ 0,7	3698	7,85	23,1	98,9	1,45	6,37	± 0	3599,1	0,132[3]	5,30	1,35	1,7[4]	78,4	19,9	153,3	951	1105	1 : 6,36	—
4	6. 5.—15. 5.	10 „	„ + 150 „	± 0	3651	5,61	18,6	89,9	0,87	4,38	+ 0,36	3561,1	0,107[3]	3,21	1,37	2,5[4]	68,6	28,9	193,7	1169	1363	1 : 7,21	—
5α	16. 5.—20. 5.	5 „	„ + 150 „	— 0,8	3651	5,61	17,8	86,8	1,20	3,90	+ 0,51	3564,2	0,113	2,48	1,31	2,9	63,5	33,6	78,0	944	1023	1 : 13,4	7,42
5β	21. 5.—26. 5.	6 „	„ rein „	— 0,2	3546	4,86	17,8	86,8	1,20	3,66	± 0	3459,2	0,095	2,39	1,18	2,5	65,3	32,2	90,0	1056	1150	1 : 13,1	7,11
6	27. 5.— 9. 6.	14 „	Säurezulageperiode: „ + Säurezulage	— 0,6	3546	4,86	23,1	106,8	1,60	3,68	— 0,42	3439,2	0,222	2,29	1,16	6,0	62,2	31,5	357,0	526	883	1 : 1.74	5,83
7	10. 6.—18. 6.	9 „	Zwischenperiode: „	+ 0,9	3546	4,86	12,1	56,4	0,75	3,44	+ 0,68	3489,6	0,165	2,17	1,11	4,7	63,0	32,3	130,0	945	1076	1 : 9,08	7,09
8	19. 6.—22. 6.	4 „	Säureperiode: Hafermischkost	— 0,5	3647	4.83	—	—	—	3,65	—	—	0,266	2,29	1,12	7,2	62,3	30,5	204,0	462	666	1 : 2,45	6,21

III. Jansen. Basenreicher Vorversuch (abgekürzt) und säurereicher Hauptversuch (Hafermischkost — Fleischmischkost).

Lfd. Nummer der Periode	Datum	Dauer der Periode	Kostformen	Körpergewicht kg	Aufnahme Kalor.	Aufnahme N in g	Kot trocken	Kot Kalor.	Kot N	Harn N	N-Bilanz pro Tag	Verwertete Kalor. pro Tag	Ammoniak-N	Harnstoff-N	Endog.-N	Ammoniak-N %	Harnstoff-N %	Endog.-N %	Titr. Azidit.	Titr. Alkalit.	Neutralisationsvermög.	Prim.: sekund. Phosph.	PH
1α	27. 6.—30. 6.	4 Tage	Basenreiche Vorperiode: Kartoffelmischkost	+ 0,7	3546	4,86	} 15,8	} 77,5	} 0,88	6,65	— 2,67	3468,5	0,179	5,15	1,32	2,6	77.4	19,9	185,4	916	1101	1 : 6,34	—
1β	1. 7.— 4. 7.	4 „	„	— 0,6	3546	4,86				5,08	— 1.1	3468,5	0,151	3,72	1,20	3,0	73,2	23,6	140,6	868	1008	1 : 6,57	—
2	5. 7.—11. 7.	7 „	Säurereiche Hauptperiode: Hafermischkost	+ 0,4	3647	4,83	24,2	126,3	1,27	5,08	— 1,52	3520,7	0,462	3,46	1,16	9,1	68,1	22,8	292,7	358	651	1 : 1,37	—
3	12. 7.—17. 7.	6 „	Fleischmischkost	+ 0,3	3316	6,04	9,6	51,5	0,64	5,42	± 0	3264,5	0,538	3,44	1,45	9,9	63,4	26,7	—	—	—	—	—

IV. Biehler. Basenreicher Vorversuch (abgekürzt) und säurereicher Hauptversuch (Hafermischkost).

Lfd. Nummer der Periode	Datum	Dauer der Periode	Kostformen	Körpergewicht kg	Aufnahme Kalor.	Aufnahme N in g	Kot trocken	Kot Kalor.	Kot N	Harn N	N-Bilanz pro Tag	Verwertete Kalor. pro Tag	Ammoniak-N	Harnstoff-N	Endog.-N	Ammoniak-N %	Harnstoff-N %	Endog.-N %	Titr. Azidit.	Titr. Alkalit.	Neutralisationsvermög.	Prim.: sekund. Phosph.	PH
1α	27. 6.—30. 6.	4 Tage	Basenreiche Vorperiode: Kartoffelmischkost	+ 1,4	3546	4,86	} 20,1	} 96,8	} 1,35	5.21	— 1,70	3449,2	0,171	3,97	1,07	3,3	76,2	20,5	137,6	703	841	1 : 5,47	—
1β	1. 7.— 4. 7.	4 „	„	— 0,5	3546	4,86				3,54	— 0,03	3449,2	0,145	2,65	0,75	4,0	74,8	21,2	135,6	751	887	1 : 5,84	—
2	5. 7.—11. 7.	7 „	Säure-Hauptperiode: Hafermischkost	— 0,7	3647	4,83	23,9	119,2	1,21	4,04	— 0,42	3527,8	0,387	2,82	0,84	9,5	69,8	20,7	307,3	341	648	1 : 1,17	—

1) Die negative N-Bilanz dieser Periode erklärt sich aus der erhöhten N-Ausscheidung am 16. und 19. 5. auf Grund einer verminderten Kohlehydrataufnahme infolge Magenstörungen an den Vortagen.
2) In dieser Periode wurden an einigen Tagen geringfügige Mengen Zucker weniger aufgenommen.
3) Die Mittelzahlen der einzelnen Harn-N-Komponenten dieser Periode entstammen den Analysen vereinzelter und nicht sämtlicher Tage der Periode, so dass ihre Summe nicht genau dem Wert des Gesamt-N im Harn entspricht.
4) Die relativen Werte dieser Periode sind auf den wahren Gesamt-N und nicht auf die Summe der einzelnen Harn-N-Komponenten bezogen, da beide aus den sub 3) angeführten Gründen nicht genau übereinstimmen.

Tabelle B.

I. Legène.

Nummer der Periode	Datum	Versuchstag	Körpergewicht in kg	Harnmenge in ccm	Harn-N in g	Ammoniak-N in g	Harnstoff-N in g	Endog. N in g	Titrierte Azidität in $\frac{n}{10}$ ccm	Titrierte Alkalit. in $\frac{n}{10}$ ccm	Neutralis.-Vermögen in ccm	Prim.: sekund. Phosph.	P_H	Kot feucht in g
1	16. 4.	1	58,4	1855	7,42	—	—	—	130	759	889	1,00: 6,0		—
	17. 4.	2	58,1	1740	10,09	—	—	—	104,5	698	803	6,9		—
	18. 4.	3	58,1	1700	11,39	0,335	9,20	1,86	187	782	969	4,4		—
	19. 4.	4	57.7	1000	8.20	0,093	7,10	1,01	140	940	1080	6,9		—
	20. 4.	5	58,2	1050	9,87	0,133	8,69	1,05	168	945	1113	5,8		—
	21. 4.	6	58,4	1520	10,64	0,143	9,21	1,39	136,9	1000	1137	7.5		—
	Mittel		— 0,1	1211	9,60	0,176	8.55	1,33	144,4	854	999	1,00: 6,3		—
2	22. 4.	7	58,3	1470	9,85	0,257	8,63	1,00	265	970	1235	1,00: 3,7		—
	23. 4.	8	58,4	1180	8,97	0,141	7,71	1,12	177	920	1097	5,3		62
	24. 4.	9	58,1	1240	9,42	0,146	7,91	1,36	186	918	1104	5,1		210
	25. 4.	10	58,3	1215	8,38	0,157	7,59	0,65	194	910	1104	4,8		—
	26. 4.	11	58,6	1140	7,98	0,107	6,71	1,16	171	911	1082	5,5		—
	27. 4.	12	58,6	1330	9,31	0,104	8,14	1,17	133	931	1064	7,2		167
	28. 4.	13	58,5	1230	8,49	0,131	7,15	1,21	184	640	824	3,6		90
	Mittel		+ 0,2	1258	8,91	0,149	7,69	1,09	187	885,7	1074	1,00: 5,1		75
3	29. 4.	14	58,5	1410	7,76	0,131	6,47	1,16	141	705	846	1,00: 5,1		73
	30. 4.	15	59,1	860	6,28	0,116	4,99	1,17	154,5	938	1093	6,3		—
	1. 5.	16	59,3	1060	6,36	—	—	—	116	1080	1196	9,5		57
	2. 5.	17	59,5	1260	6,17	0,162	4,89	1,12	239	1146	1385	4,9		—
	3. 5.	18	59,7	1490	6,11	—	—	—	208	1490	1698	7,4		97
	4. 5.	19	59,6	1070	5,46	0,169	4,47	0,82	128,5	963	1092	7,7		223
	5. 5.	20	59,5	1200	5,28	—	—	—	132	1200	1332	9,4		185
	Mittel		+ 1,0	1193	6,20	0,145	5,21	1,04	159,9	1074,6	1234,5	1,00: 7,2		91
4	6. 5.	21	59,3	1190	5,00	0,165	3,57	1,27	226	1083	1309	1,00: 4,9		—
	7. 5.	22	59,3	1170	5,38	—	—	—	292,5	1160	1453	4,1		116
	8. 5.	23	59,4	1020	4,18	0,060	3,12	1,00	194	1111	1305	5,9		—
	9. 5.	24	59,3	1190	4,28	—	—	—	166	858	1024	5,3		129
	10. 5.	25	59,8	1140	3,99	0,067	3,38	0,54	148	1220	1368	8,5		—
	11. 5.	26	59,6	1500	4,35	—	—	—	270	1035	1305	3,9		100
	12. 5.	27	59,1	1470	4,11	0,091	3,24	0,96	191	1014	1205	5,5		—
	13. 5.	28	—	1240	4.83	—	—	—	—	—	—	—		135
	14. 5.	29	—	840	4,20	0,193	2,58	1,43	50	890	940	18,2		72
	15. 5.	30	58.3	510	2,86	—	—	—	112	383	495	3.5		—
	Mittel		— 1,0	1132	4,32	0,115	3,17	1,04	183	973	1155	1,00: 9,1		55
5α	16. 5.	31	58,3	1190	7,85	0,190	5,99	1,67	119,0	1070	1189	1,00: 9,3	—	—
	17. 5.	32	58,4	980	4,70	0,149	3,50	1,05	58,8	902	961	15,8	—	116
	18. 5.	33	58,7	580	4,23	0,130	2,79	1,29	104,3	708	812	7,1	—	—
	19. 5.	34	59,0	1340	5,76	0,135	3,77	1,86	93,8	1085	1179	11.9	7,08	186
	20. 5	35	59.0	1320	4,49	0.115	3,10	1,28	79,1	1061	1140	13,1	7,15	—
	Mittel		+ 0,7	1082	5,40	0,144	3,81	1,43	91,0	965	1056	1,00:11,3	7,11	
5β	21. 5.	36	59,1	1410	3,81	0,097	2,34	1,37	98,5	1199	1298	1,00:12,6	7,20	135
	22. 5.	37	59.1	830	2,82	0,063	1,66	1,10	74,9	990	1065	13,7	7,33	—
	23. 5.	38	58,8	720	3,30	0,061	2,09	1,15	57,6	1116	1174	20,0	7,36	105
	24. 5.	39	59,1	1240	4,21	0,115	2,99	1,11	86,8	1029	1116	12,2	7,14	—
	25. 5.	40	58,9	1620	4,67	0,096	3,60	0,97	64.9	1053	1118	16,7	7,54	163
	26. 5.	41	58.7	1450	3,92	0.094	2,84	0.98	—	—	—	—	6,92	144
	Mittel		— 0,3	1211	3,78	0,088	2,58	1,11	76,5	1077,4	1154	1,00:15,1	7,25	77
6	27. 5.	42	58,9	1420	3,41	0,160	2,54	0,71	85	—	—	—	6,50	—
	28. 5.	43	58,9	1810	4,53	0,221	3,50	0,81	181	1104	1104	1,00: 5,2	6,74	90
	29. 5.	44	58,9	1040	2.60	0,134	1,58	0,89	187	738	738	3,0	6,30	—
	30. 5.	45	59,1	1160	3,83	0,180	2,69	0,96	220	1043	1043	3,9	6,40	245
	31. 5.	46	59,0	1300	3,77	0,202	2,42	1,15	221	962	962	3,5	6,37	—
	1. 6.	47	59,0	1220	3,20	0,206	2,01	0,98	219	1061	1061	3,9	6,50	230
	2. 6.	48	59,0	1800	3,78	0,254	2,43	1,10	252	901	901	2,6	6,23	—
	3. 6.	49	59,1	1360	2,86	0,360	1,60	0,90	245	817	817	2,4	6,05	207
	4. 6.	50	59,3	1600	3,04	0,270	1,76	1,01	338	834	834	1,5	5,60	—
	5. 6.	51	59,9	1690	3,04	0,238	1,77	1,03	304	947	947	2,2	6,00	282
	6. 6.	52	59,1	1760	3,52	0,218	1,81	1,49	387	756	756	1,02: 1	5,70	—
	7. 6.	53	59,0	1520	3,34	0,306	2,28	0,75	365	790.	790	1,00: 1,2	5,58	303
	8. 6.	54	59,2	1350	2,56	0,414	1,65	0,50	230	756	756	2,3	6,05	253
	9. 6.	55	59,4	1560	3,74	0,336	2,60	0,74	390	858	858	1,2	5,60	160
	Mittel		+ 0,7	1471	3,37	0,249	2,19	0,93	272	889	889	1,00: 2,6	6,10	127
	10. 6.	56	59,6	1560	2,65	0,151	1,70	0,80	125	609	734	1,00: 5,0	6,80	188
	11. 6.	57	59,7	1380	4,14	0,156	2,83	1,15	82,8	1380	1463	17,2	7,53	—
	12. 6.	58	60,0	1320	3,96	0,122	2,86	0,98	119	1055	1174	9,1	6,95	—
	13. 6.	59	59,6	1700	4,08	0,120	2,96	1,00	102	1210	1312	12,2	7,28	160
	14. 6.	60	59,4	1120	4,25	0,146	2,91	1,19	123	1185	1308	9,9	7,37	—
	15. 6.	61	59,2	960	3,73	0,176	2,55	1,00	86,4	950	1036	11.3	6,83	—
	16. 6.	62	59,7	1140	5,01	0,173	3,58	1,26	160	845	1005	5,4	6,50	158
	17. 6.	63	59,9	1020	3,67	0,138	2,53	1,00	122	899	1022	7,6	6,75	—
	18. 6.	64	59,9	1460	4,23	0,169	3,11	1,05	160	1182	1343	7,6	6,83	30
	Mittel		+ 0,5	1295	3,97	0,150	2,78	1,05	120	1035	1155	1,00: 9,6	6,98	59
8	19. 6.	65	59,7	1280	4,60	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	20. 6.	66	59,6	1360	4,21	—	—	—	204	694	898	1,00: 3,5	6,48	—
	21. 6.	67	59,4	1790	3,76	—	—	—	213	1110	1323	5,7	6,98	—
	22. 6.	68	59,5	740	3,92	—	—	—	229	222	451	1,00: 1	5,58	—
	Mittel		— 0,4	1292	4,12	—	—	—	215	675	891	1,00: 3,4	6,35	—

II. Huber.

Nummer der Periode	Datum	Versuchstag	Körpergewicht in kg	Harnmenge in ccm	Harn-N in g	Ammoniak-N in g	Harnstoff-N in g	Endog. N in g	Titrierte Azidität in $\frac{n}{10}$ ccm	Titrierte Alkalit. in $\frac{n}{10}$ ccm	Neutralis.-Vermögen in ccm	Prim.: sekund. Phosph.	P_H	Kot feucht in g
1	16. 4.	1	59,2	1880	10,53	—	—	—	244,4	301	545	1,00: 1,3		
	17. 4.	2	59,0	2230	14,05	—	—	—	223,0	1718	1941	7,9		
	18. 4.	3	59,0	2270	15,89	0.350	13,32	2,22	262,0	1271	1533	5,0		
	19. 4.	4	58,4	1270	10,93	0,143	9,18	1,61	190,5	1020	1211	5,3		
	20. 4.	5	58,6	1115	10,48	0,114	8,97	1,40	178,0	891	1069	5,2		
	21. 4.	6	58,6	1380	11,19	0,138	9,41	1,64	207,0	1063	1270	3,9		
	Mittel		— 0,7	1691	12,18	0,186	10,22	1,72	217,4	1044	1261	1,00: 4,78		—
2	22. 4.	7	58,2	1300	12,35	0,124	10,23	1,99	273	546	819	1,00: 2,1		—
	23. 4.	8	58,0	1020	7,75	0,103	6,33	1,32	265	694	959	2,7		115
	24. 4.	9	57,9	1320	8,84	0,133	7,21	1,50	287	1041	1328	3,7		—
	25. 4.	10	58,1	1260	8,95	0,130	7,50	1,32	265	1010	1275	3,9		35
	26. 4.	11	58,1	1590	9,22	0,112	7,31	1,80	254	890	1144	3,6		92
	27. 4.	12	58,1	1245	8,22	0,095	6,95	1,18	187	846	1033	4,7		38
	28. 4.	13	57,9	1125	7,76	0,107	5,98	1,67	180	867	1047	4,9		248
	Mittel		— 0,7	1265	9,01	0,115	7,36	1,54	244,4	842	1086,4	1,00: 3,67		75
3	29. 4.	14	58,1	1210	8,71	0,108	7,05	1,55	218	1088	1306	1,00: 5,1		—
	30. 4.	15	58,1	985	5,62	0,133	4,29	1,20	138	660	798	4,0		150
	1. 5.	16	58,7	790	4,98	—	—	—	110,8	578	689	5,5		84
	2. 5.	17	58,2	1140	6,50	0,112	4,94	1,45	182	1071	1253	6,1		192
	3. 5.	18	58,3	870	6,87	—	—	—	174	1226	1400	7,2		
	4. 5.	19	58,6	910	6,28	0,177	4,92	1,18	127,5	1019	1147	8,2		168
	5. 5.	20	58,9	725	5,66	—	—	—	123	1018	1141	8,5		140
	Mittel		+ 1,0	947	6,37	0,132	5,30	1,35	153,3	951	1105	1,00: 6,4		105
4	6. 5.	21	58,6	870	4,27	0,091	3,00	1,18	174	1165	1339	1,00: 6,9		—
	7. 5.	22	58,2	900	5,67	—	—	—	234	1125	1359	4,9		80
	8. 5.	23	58,3	860	4,73	0,075	3,20	1,45	301	1204	1505	4,2		—
	9. 5.	24	58,3	910	4,46	—	—	—	173	1029	1202	6,1		180
	10. 5.	25	58,1	1290	4,38	0,069	2,98	1,33	168	1109	1277	6,8		—
	11. 5.	26	58,1	965	3,96	—	—	—	338	1640	1978	5,0		250
	12. 5.	27	58,5	1090	5,34	0,107	3,93	1,30	207	1252	1459	6,3		—
	13. 5.	28	58,9	820	4,18	—	—	—	164	926	1090	5,8		188
	14. 5.	29	58,6	1220	4,76	0,193	2,95	1.62	85,5	1110	1196	13,4		—
	15. 5.	30	58,9	1320	2,00	—	—	—	92.5	1135	1228	12,7		280
	Mittel		± 0	1024	4,38	0,107	3,21	1,37	193,7	1169	1363	7,21	—	98
5α	16. 5.	31	58,9	1480	4,88	0,234	3,21	1.44	89	1007	1096	1,00:11,7	7,65	—
	17. 5.	32	58,6	1700	4,25	0,119	2,50	1,63	102	1035	1137	10,4	7,80	25
	18. 5.	33	58,6	700	3,29	0,051	2.29	0,95	42	810	852	19,5	7,29	—
	19. 5.	34	58,3	890	3,20	0,066	2,01	1,12	71	757	828	11,0	7,14	115
	20. 5.	35	58,1	850	3,91	0.095	2,41	1,41	85	1115	1200	13,6	7,20	—
	Mittel		— 0,8	1124	3,90	0,113	2,48	1,31	78	945	1023	1,00:13,4	7,42	—
5β	21. 5.	36	57,6	960	3,35	0,131	2,06	1,16	67,2	979	1046	1,00:13,9	7,20	115
	22. 5.	37	57,4	830	3,67	0,077	2,27	1,32	74,5	848	923	12,1	7,00	—
	23. 5.	38	57,7	970	4,06	0,109	2,69	1,26	68	1345	1413	19,2	7,45	—
	24. 5.	39	57,5	1120	4,28	0,078	3,11	1,10	89,5	1265	1375	18,0	7,20	310
	25. 5.	40	57,7	780	3,37	0,087	2,22	1,07	101,8	951	1053	13,5	6,94	—
	26. 5.	41	57.9	820	3,25	0,090	2,02	1,14	139	950	1089	13,5	6.90	255
	Mittel		— 0,2	913	3,66	0,095	2,39	1,18	90,0	1056	1149,8	1,00:13,1	7,11	77
6	27. 5.	42	57,7	1630	4,07	0,161	2,71	1,18	196	718	914	1,00: 3,75	6,30	100
	28. 5.	43	57,3	1800	4,50	0,140	3,08	1,28	252	900	1152	3,70	6,30	110
	29. 5.	44	57,2	1320	4,22	0,189	2,91	1.14	383	542	925	1,45	6,15	—
	30. 5.	45	57,1	1600	4,64	0,189	3,20	1,25	336	736	1072	2,20	6,38	150
	31. 5.	46	57,1	830	3,56	0,334	2,10	1.13	415	763	1178	1,98	5,60	—
	1. 6.	47	57,0	770	3,61	0,216	2,03	1.36	231	885	1116	3,95	6,20	—
	2. 6.	48	57,3	970	3,20	0,196	1,88	1,12	271	223	494	1,18: 1	5,60	142
	3. 6.	49	57,3	980	3,92	0,330	2,45	1,14	402	432	834	1,00: 1,11	6,20	230
	4. 6.	50	57,2	1340	3,61	0,318	2,13	1,06	469	375	844	1,21: 1	5,60	70
	5. 6.	51	57,0	1260	3,65	0,252	2,27	1,13	491	404	895	1,18: 1	5,70	160
	6. 6.	52	57,0	1260	3,15	0,254	1,69	1,21	491	503,5	995	1,00: 1,06	5,05	192
	7. 6.	53	57,2	940	2,72	0,154	1,57	1,00	263	310,5	574	1,22	5,50	170
	8. 6.	54		1370	3,97	0,208	2,50	1,28	411	370	781	1,08: 1	5,70	265
	9. 6.	55	57,3	1040	2,70	0,162	1,64	0,90	385	198	583	1,88: 1	5,70	300
	Mittel		— 0,6	1222	3,68	0,222	2,29	1,16	357	526	883	1,00: 1,74	5,83	135
7	10. 6.	56	57,6	880	3,69	0,198	2,43	1,06	150	538	688	1,00: 3,7	6,30	—
	11. 6.	57	57,4	1090	3,82	0,122	2,06	1.64	65,5	992	1058	15,6	7,49	—
	12. 6.	58	57,9	940	3,95	0,144	2,25	1,56	197	892	1089	4,7	6,68	—
	13. 6.	59	57,7	1220	3,66	0,165	2,40	1,10	110	1038	1148	9,0	7,57	115
	14. 6.	60	57,8	1100	3,63	0,148	2,48	1,00	242	902	1144	3,8	7,79	—
	15. 6.	61	57,7	1100	3,19	0,197	2,13	0,86	99	781	880	8,1	6,96	120
	16. 6.	62	57,8	1100	3,08	0,150	2.08	0,85	66	1111	1177	17,4	7,29	—
	17. 6.	63	57,8	940	2,73	0,190	1,59	1,00	132	630	762	4,9	6,33	—
	18. 6.	64	58,2	1120	3,25	0,173	2,14	0,94	116	1620	1736	14,5	7,45	140
	Mittel		+ 0,9	1054	3,44	0,165	2,17	1,11	131	945	1076	1,00: 9,1	7,09	42
8	19. 6.	65	57,9	1380	3,85	0,207	2,64	1,00	290	580	870	1,00: 2,1	6,13	—
	20. 6.	66	57,8	1100	3,85	0,195	2,46	1,20	226	468	694	2,1	6,40	—
	21. 6.	67	57,9	1020	3,57	—	—	—	143	505	648	3,6	6,30	—
	22. 6.	68	57,7	1040	3,33	0,400	1,78	1,15	156	296	452	2,0	6,03	—
	Mittel		— 0,5	1135	3,65	0,266	2,29	1,12	204	462	666	1,00: 2,5	6.20	—

III. Jansen.

Nummer der Periode	Datum	Versuchstag	Körpergewicht in kg	Harnmenge in ccm	Harn-N in g	Ammoniak-N in g	Harnstoff-N in g	Endog. N in g	Titrierte Azidität in $\frac{n}{10}$ ccm	Titrierte Alkalit. in $\frac{n}{10}$ ccm	Neutralis.-Vermögen in ccm	Prim.: sekund. Phosph.	Kot feucht in g
1α	27. 6.	1	66,7	2125	9,50	0,281	7,56	1,66	340	735	1075	1,00: 2,2	—
	28. 6.	2	66,9	870	5,16	0,115	3,71	1,34	143	950	1094	6,8	155
	29. 6.	3	67,4	1085	6,16	0,145	4,90	1,12	116	1180	1296	10,5	—
	30. 6.	4	67,4	1420	5,78	0,176	4,43	1,17	142	800	942	5,8	182
	Mittel		+ 0,7	1375	6,65	0,179	5,15	1,32	185	916	1102	1,00: 6,3	84
1β	1. 7.	5	67,5	960	5,05	0,153	3,79	1,11	115	912	1027	1,00: 8,2	—
	2. 7.	6	67,4	970	5,38	0,185	4,07	1,13	165	864	1029	5,4	187
	3. 7.	7	67,2	1225	5,07	0,140	3,66	1,27	122	894	1016	7,5	100
	4. 7.	8	66,8	1280	4,81	0,126	3,38	1,30	160	800	960	5,2	113
	Mittel		— 0,6	1109	5,08	0,151	3,72	1,20	141	867	1008	1,00: 6,6	100
2	5. 7.	9	67,1	1305	4,91	0,223	3,44	1,25	202	535	757	1,00: 2,7	68
	6. 7.	10	67,4	1030	4,87	0,369	3,21	1,29	191	268	459	1,5	196
	7. 7.	11	67,8	1100	5,21	0,383	3,71	1,12	341	358	699	1,1	132
	8. 7.	12	67,8	1175	5,06	0,502	3,40	1,16	352	353	705	1,0	176
	9. 7.	13	67,5	1200	5,02	0,526	3,46	1,03	324	300	624	1,05: 1	190
	10. 7.	14	67,1	1120	4,82	0,581	3.06	1,18	347	336	683	1,00: 1	264
	11. 7.	15	67,2	1810	5,72	0,650	3,91	1,16	—	—	—	—	218
	Mittel		+ 0,4	1248	5,08	0,462	3,46	1,17	293	358	654	1,00: 1,4	178
3	12. 7.	16	67,4	800	4,77	0,622	2,22	1,93	—	—	—	—	40
	13. 7.	17	67,2	1460	5,94	0,574	4,16	1,21	—	—	—	—	—
	14. 7.	18	67.7	1090	5,85	0,569	3,25	2,03	—	—	—	—	—
	15. 7.	19	67,5	1470	5,19	0,536	3,63	1,02	—	—	—	—	112
	16. 7.	20	67,2	1140	5,92	—	4,05	1,36	—	—	—	—	—
	17. 7.	21	67,5	800	4,86	0,412	3,31	1,14	—	—	—	—	110
	Mittel		+ 0,3	1128	5,42	0,538	3,44	1,45	—	—	—	—	44

IV. Biehler.

1α	27. 6.	1	50,3	1550	7,67	0.306	6,07	1,30	155	372	527	1,00: 2,5	—
	28. 6.	2	50,8	1180	4,80	0,146	3,69	0,96	159	826	985	5,3	—
	29. 6.	3	51,2	625	3,81	0,109	2,65	1,06	125	825	950	6,8	198
	30. 6.	4	51,7	970	4,56	0,122	3,46	0,98	112	790	902	7,3	195
	Mittel		+ 1,4	1081	5,21	0,171	3,97	1,07	138	703	841	5,5	98
1β	1. 7.	5	51,6	1260	3,98	0,112	2,83	1,04	120	820	940	1,00: 7,0	181
	2. 7.	6	51,5	1070	3,53	0,154	2,82	0,56	128	802	931	6,5	176
	3. 7.	7	51,6	1050	3,53	0,142	2,34	1,05	137	803	940	6,1	202
	4. 7.	8	51,2	1370	3,12	0,171	2,63	0,32	157	582	740	3,8	331
	Mittel		— 0,5	1187	3,54	0,145	2,65	0,75	136	752	888	1,00: 5,8	222
2	5. 7.	9	51,9	1170	3,45	0,213	2,28	0,96	205	421	626	1,00: 2,2	77
	6. 7.	10	52,0	1310	4,17	0,303	2,84	1,03	420	459	879	1,1	158
	7. 7.	11	52,1	1580	4,53	0,390	3,27	0,87	276	348	624	1,2	123
	8. 7.	12	52,2	1090	4,05	0,439	2,82	0,79	283	305	589	1,1	136
	9. 7.	13	51,0	1060	3,64	0,452	2,42	0.77	286	255	541	1,1 : 1	114
	10. 7.	14	50,9	1440	4,59	0.525	3,25	0,82	374	259	633	1,4	179
	11. 7.	15	50,5	1340	3,90	0,384	2,86	0,65	—	—	—	—	177
	Mittel		— 0,7	1284	4,04	0,387	2,82	0.84	307	341	649	1,00: 1,2	138

Der Versuch begann für die beiden Versuchspersonen Huber (22 Jahre alt, schlanke Figur, Grösse 181 cm) und Legène (24 Jahre alt, etwas untersetzte Figur, Grösse 174 cm) am 16. 3. 1918 und dauerte bis zum 22. 6. 1918. Huber's Körpergewichtsschwankungen neigten mehr nach unten und erreichten zum Schluss eine Einbusse von 1,5 kg, während Legène's Körpergewichtsschwankungen (vgl. hierzu Tab. B, I u. II) mehr nach oben verliefen und zuletzt einen Gewichtszuwachs von 1,1 kg ergaben. Die täglichen Gewichtsveränderungen erklären sich aus den täglichen Schwankungen im Wasserhaushalt des Organismus. Betrachten wir zunächst einmal die Perioden 1—5β (Tab. A, I u. II und B, I u. II), welche den Vorversuch darstellen. Die Harnmenge ist in der ersten Periode bei Huber deutlich erhöht, weniger schon in der zweiten. Dies erklärt sich aus dem Uebergang aus einer wasserarmen Ernährungsperiode der vorausgegangenen Zeit (gemischte Kost mit reichlich Eiweiss) in die mehr vegetabilische Versuchskost. Bei Legène, der sich schon vor dem Versuche meist von Vegetabilien mit wenig Fleisch ernährt hatte, zeigt sich deshalb auch keine Vermehrung der Harnmenge im Anfang des Versuches. Seine Harnmenge bleibt während des ganzen Versuches ziemlich konstant. Dieselbe Erscheinung beobachten wir bei der N-Ausscheidung im Harn. Bei Huber: anfänglich im Harn hohe N-Zahlen mit grösseren Schwankungen, als Folge der vorausgegangenen eiweissreichen Ernährung, und demzufolge eine negative N-Bilanz (vgl. Tab. A, II), bei Legène: bei kleinen Tagesschwankungen sofortige Einstellung der N-Ausscheidung auf die N-Zufuhr, als Folge der Fortsetzung einer gleichartigen Ernährungsweise aus der Vorzeit, und demzufolge eine nur unbedeutende negative N-Bilanz (vgl. Tab. A, I). So erklärt es sich auch, dass bei Legène in den Perioden 1—4 die N-Bilanz diejenige bei Huber um einige Dezigramm (0,5—0,2 g) übertrifft, bis schliesslich beide in der Periode 5β völlig gleiche N-Bilanzen erreichen, d. h. $\pm$ 0. Wir haben also in den 6 Wochen unseres Vorversuches bei einer Kalorienzufuhr von **3546** und der minimalen Stickstoffzufuhr von **4,68 g** pro Tag bei beiden Versuchspersonen den minimalen N-Gleichgewichtszustand erreicht.

Bei Legène fällt die Periode 5α infolge der hohen N-Ausscheidung im Harn am 16. und 19. 5. aus der Gleichmässigkeit des Einstellungsverlaufes heraus. Diese hohen Ausscheidungen bedingen dann auch eine negative N-Bilanz von — 0,89 g im Durchschnitt. Die Ursache ist in einer Störung der Magenverdauung zu suchen, da Legène am 13. und 14. 5., also einige Tage vorher, einen Teil der kohlehydrathaltigen Nahrungsbestandteile wegen Brechreizes nicht aufnehmen konnte. Auffallend ist hier die verspätet auftretende Reaktion in Form der gesteigerten N-Ausscheidung. Diese kommt einer Ausschwemmung von N-Schlacken gleich, die auf Grund eines Eiweisszerfalls im Körper infolge ungenügender Ernährung einige Tage vom Organismus retiniert wurden. Diese Erscheinung zeigt wieder, dass der Organismus zäh auf dem Niveau seines N-Umsatzes verharrt, und Veränderungen in der Niveauhöhe, die aus irgend einem Grunde erfolgen, nur mit deutlichen Schwankungen einhergehen. Aehnlich liegen die Verhältnisse beim Säuren-Basen-Umsatz (s. später).

Das einmal erreichte minimale Stickstoffgleichgewicht bleibt während der Periode 5β ganz konstant. Die täglichen N-Schwankungen der 24 stündigen Harnmenge betragen bei beiden Personen bis zu 1 g, und sind als solche gering. Diese Konstanz des minimalen Stickstoffgleichgewichtszustandes während der ganzen Periode besagt, dass sicherlich keine im Organismus noch befindlichen Eiweissschlacken ausgeschwemmt werden. Wir haben es also mit einem tatsächlichen und nicht mit einem scheinbaren Stickstoffgleichgewichtszustand zu tun. Insofern haben wir eine der Hauptvorbedingungen des Versuchs, wie sie Röse und Berg verlangen, erfüllt.

Die andere von ihnen gestellte Hauptforderung, wonach man bei Verfütterung säurereicher Nahrungsmittel den Säureüberschuss durch Basen überneutralisieren muss, ist von uns ebenfalls berücksichtigt worden. Die Nahrung der Perioden 1—5β enthält jede einen beträchtlichen Basenüberschuss (vgl. Tabelle 2). Da wir aber den Mineralstoffwechsel nicht untersucht haben, können wir auch keine Bilanz für den Säuren-Basen-Umsatz des Organismus aufstellen. Um uns aber trotzdem einen Einblick in diese Vorgänge zu ermöglichen, haben wir das Säure-Basen-Bindungsvermögen und die Wasserstoff-Ionen-Konzentration im Harn, d. h. die wahre Harnreaktion, bestimmt. Wir gingen dabei von folgender Ueberlegung aus: durch die Harnsekretion werden dem Organismus bald mehr, bald weniger Säuren oder Basen entzogen, von denen die meisten in der Hauptsache als Salze im Harn erscheinen. Die eigentliche Azidität des Harns ist demnach, wenn man von der frei ausgeschiedenen geringen Harnsäuremenge absieht, durch das primäre Phosphat, die eigentliche Alkalität durch das sekundäre Phosphat charakterisiert. Wenn man also den Harn gegen Phenolphthaleïn als Indikator titriert, bestimmt man in der Hauptsache ohne grossen Fehler das primäre Phosphat quantitativ, und durch Titration gegen Methylorange als Indikator annähernd das sekundäre Phosphat. Der Gehalt des Harns an primärem Phosphat allein besagt aber noch nichts über seine wahre Reaktion, d. h. seine (H˙)-Konzentration, da diese auch noch von dem Gehalt an sekundärem Phosphat abhängig ist. Bestimmt man nun beide nach oben aufgestelltem Titrationsprinzip, so kann man nach der von Henderson (16) aufgestellten Formel: $(H^{\cdot}) = \frac{\text{prim. Phosph.}}{\text{sek. Phosph.}} \times 2 \cdot 10^{-7}$ die Wasserstoff-Ionen-Konzentration berechnen. Da diese Art der (H˙)-Bestimmung praktisch noch nicht ausgeführt ist, haben wir neben ihr auch noch die direkte Bestimmung auf kolorimetrischem Wege nach Sörensen (45) ausgeführt. Nebenbei haben wir hierdurch einen Massstab aufgefunden, inwieweit die titrimetrisch ermittelte (H˙)-Konzentration mit den auf direktem Wege aufgefundenen Werten übereinstimmt. Ueber diese Beziehungen wird später in anderem Zusammenhange mehr mitgeteilt werden.

Die durch die angedeuteten Methoden erzielten Resultate finden sich in den Tabellen A, I—IV und B, I—IV unter dem Abschnitt „Harnreaktion“. Die gegen Phenolphthaleïn titrierte Azidität ist auf 24stündige Harnmenge umgerechnet und in n/10 ccm ausgedrückt.

Bei Huber bemerken wir in den ersten Perioden ein stärkeres Schwanken der Azidität, entsprechend analogen Einstellungsvorgängen beim Wasserhaushalt und N-Umsatz. Die Azidität steigt in der Mitte der zweiten Periode über die Höchstwerte der ersten hinaus, 287 ccm gegen 262 ccm; auch das Mittel, 244,4 ccm, übertrifft das der ersten Periode von 217,4 ccm. Demgegenüber ergibt die dritte Periode ein konstantes Absinken, im Mittel auf 153,3 ccm. In der vierten Periode erreicht zwar die Azidität ihren Höchststand mit 338 ccm, um aber dann vom 12. 5. ab endgültig unter einigen Remissionen auf den Mittelwert der Periode 5β herabzusinken = 90 ccm.

Die gegen Methylorange titrierte Alkalität, ebenfalls auf 24stündige Harnmenge umgerechnet und in n/10 ausgedrückt, hält sich ungefähr auf gleicher Höhe. Im einzelnen fällt auch hier der Höchststand auf den 11. 5. und es lässt sich von diesem Tage an wieder ein geringes Absinken konstatieren. Die Summe der Aziditäts- und Alkalitätswerte, die wir als Neutralisationsvermögen im Sinne Friedenthal's (12) bezeichnen, zeigt demgemäss die Erscheinung, dass der Mittelwert der vierten Periode das Maximum aller Mittelwerte des Vorversuchs bildet, und dass die folgenden Mittelwerte der Perioden 5α und 5β ein eindeutiges Absinken erkennen lassen.

Rechnet man die titrierte Azidität stöchiometrisch auf NaH_2PO_4 und die titrierte Alkalität entsprechend auf Na_2HPO_4 um, so ergeben sich für das so erhaltene primäre und sekundäre Phosphat bzw. ihre Summe genau die gleichen Verhältnisse, wie sie für Azidität, Alkalität und Neutralisationsvermögen geschildert wurden. Aus Raumersparnis sind diese Daten nicht in die Tabelle aufgenommen, sondern nur das Verhältnis von Mono- und Dinatriumphosphat, das ja nach der oben erwähnten Henderson'schen Formel von Wichtigkeit ist. Dabei ist immer die kleinere Zahl als 1 gesetzt. Auch dieses Verhältnis zeigt beim Uebergang der vierten zur fünften Periode eine entscheidende Wendung. Während es sich in den ersten Perioden im Mittel von 1 : 3,67 bis 1 : 7,21 bewegt, ist das Mittel der Periode 5α 1 : 13,4, das der Periode 5β 1 : 13,07. Dementsprechend verschiebt sich die wahre Harnreaktion nach der alkalischen Richtung und nimmt neutrale bzw. alkalische Werte an ($P_{H^\cdot}$ = 7,2—7,42).

Man könnte gegen die Eindeutigkeit dieser Erscheinung den Anstieg der Azidität, den Abfall der Alkalität am 25. und 26. 5. und die entsprechende Aenderung ihres Verhältnisses ins Feld führen. Diese Variation der Azidität und Alkalität beruht nicht auf einem Beobachtungsfehler, da wir eine gleichsinnige Aenderung des $P_{H^\cdot}$ an diesem Tage bemerken. Es dürfte diese Erscheinung nicht auf Neuauftreten von Säure-

schlacken zurückzuführen sein, sondern in einer durch äussere Faktoren bedingten Umstimmung der Phosphorsäureausscheidung beruhen: es erfolgte nämlich nach sehr heissen Tagen am 24. 5. plötzlich ein Temperatursturz. Wären tatsächlich Säureschlacken zur Ausfuhr gekommen, so hätte sich dies auch bei anderen Regulationsvorrichtungen des Körpers bemerkbar gemacht, wie z. B. beim Ammoniak, das aber keine Veränderung seiner Ausscheidung erfuhr.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei Legène. Wir sehen bei ihm, wenn wir zunächst nur den Zeitraum bis zum 12. 5. in Betracht ziehen, unter Auf- und Abschwanken ein langsames Ansteigen der Azidität, das etwas stärker ist als das der Alkalität, so dass sich unter Schwankungen ihr Verhältnis von 1 : 6,26 (Mittel der ersten Periode) bis 1 : 5,44 (Mittel vom 6. 5. bis 12. 5.) verschiebt. Die schon oben geschilderte (s. S. 225), am 13. 5. auftretende Magenstörung mit verminderter Nahrungsaufnahme und dementsprechend grösserem Eiweisszerfall verrät sich durch sprungweises Sinken und Steigen der Azidität, starkes Sinken des Neutralisationsvermögens auf 940 und 495, ausgedehnte Schwankungen des Mono-Dinatriumphosphatverhältnisses von 1 : 18 auf 1 : 3,55, mithin also (am 15. 5.) durch eine ausgesprochene Schlackenausschwemmung. Dieser parallel geht die erhöhte Ammoniakausscheidung am 14. 5.

Das Verhältnis (primäres : sekundäres Phosphat) verschiebt sich langsam von 1 : 3,55 auf 1 : 9,3 (am 16. 5.), auf 1 : 15,8 (am 17. 5.), geht dann noch einmal zurück auf 1 : 7 (am 18. 5.), um dann dauernd über 1 : 11,9 zu bleiben. Die wahre Reaktion des Harns beträgt $P_{H^{\cdot}} = 7{,}25$. Damit haben wir dann in Periode 5β den gleichen Zustand wie bei Huber erreicht: die Azidität ist bedeutend gesunken, die Alkalität nur wenig, das Neutralisationsvermögen ist fast unverändert. Die Verschiebung des Verhältnisses primäres : sekundäres Phosphat erfolgt bei beiden Personen wesentlich auf Kosten des Absinkens der NaH_2PO_4-Ausscheidung (Verringerung der Azidität), im Gegensatz zu dem ganz geringfügigen Absinken der Na_2HPO_4-Ausscheidung.

Für diesen Befund ergibt sich eine eindeutige Erklärung: die im Organismus in irgend einer Form gebundene Säure, die aus der eiweiss- und säurereichen Vorzeit stammt, wird während des basenreichen Vorversuchs bis gegen Ende der Periode 4 ausgeschieden. Wenn nun alle „sauren Stoffwechselschlacken“ aus dem Körper entfernt sind, scheidet er im weiteren Verlauf weniger Phosphorsäure und im Verhältnis mehr Na_2HPO_4 als NaH_2PO_4 aus, um sich seines Alkaliüberschusses zu entledigen. In dem letzten Teil der Periode 4 und den beiden Abschnitten der Periode 5 treten dann keine grösseren Schwankungen weder in der Azidität noch Alkalität auf (Ausnahme bei Legène), und auch im Verhältnis primäres : sekundäres Phosphat ist eine annähernde Konstanz eingetreten. Ebenso bleibt die wahre Reaktion des Harns alkalisch und erreicht einen Grad der Alkaleszenz, welcher dem des Blutes entspricht ($P_{H^{\cdot}} = 7{,}3$) und ebenfalls als Beweis dafür angesprochen werden

muss, dass die Säureausschlackung beendet ist. Wir haben somit die Versuchsbedingung von Röse und Berg tatsächlich erfüllt, wonach die basenreiche Nahrung bis zur Beendigung der Säureschlackenausfuhr fortgesetzt werden muss.

An die sechswöchige Vorperiode, bei welcher N-Gleichgewicht bei minimaler N-Zufuhr und die Ausscheidung eines völlig alkalischen Harns erreicht wurden, schloss sich der eigentliche Hauptversuch vom 27. 5. bis 9. 6. 1918 direkt an. Diesen stellt die Periode 6 dar (vgl. Tab. A und B). Die Kost blieb unverändert (vgl. Tab. 1 und 2), so dass sich etwaige Variationen in der Ausscheidung nicht aus einer Veränderung der Nahrungsaufnahme herleiten konnten. Hinzugefügt wurde ein Gemisch von chemisch reiner HCl, H_2SO_4 und H_3PO_4, das die beiden Versuchspersonen bei jeder Mahlzeit im Tee mit aufnahmen. Der Tee nahm dadurch einen stark säuerlichen, nicht unangenehmen Geschmack an und wurde vom Magen-Darm ohne Beschwerden vertragen. Der Säuregrad der Säurezulage entsprach, in Milligramm-Aequivalenten gemessen, zum Teil ungefähr dem Basengehalt der Nahrung, zum Teil überstieg er ihn beträchtlich, so dass wir künstlich einen Säureüberschuss der Nahrung hergestellt haben (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3.

Datum	Person	Absolute Menge in ccm			Milligramm-Aequivalente			Säure Summe	Basen Summe d. Nahrung	Algebr. Summe
		HCl 25 pCt.	H_2SO_4 87 pCt.	H_3PO_4 84 pCt.	HCl	H_2SO_4	H_3PO_4	—	+	
27. 5.—2. 6.	Legène	0,5	0,5	1,5	3,41	8,87	38,52	50,80	60,28	+ 9,48
27. 5.—2. 6.	Huber	0,5	1,0	2,0	3,41	17,74	51,36	72,51	60,28	— 12,23
3. 6.—9. 6.	Legène	0,5	1,0	2,0	3,41	17,74	51,36	72,51	60,28	— 12,23
3. 6.—4. 6.	Huber	0,5	1,0	2,0	3,41	17,74	51,36	72,51	60,28	— 12,23
5. 6.—7. 6.	Huber	0,5	1,0	3,0	3,41	17,74	77,04	98,19	60,28	— 37,91
8. 6.—9. 6.	Huber	0,5	1,0	4,0	3,41	17,74	102,72	123,87	60,28	— 63,59

Zur Erläuterung vorstehender Tabelle 3 seien kurz die Prinzipien der Berechnung mitgeteilt. Nach dem Grundsatz, dass das Aequivalent einer chemischen Verbindung umgekehrt proportional dem Molekulargewicht, multipliziert mit der Valenzzahl ist, sind die Milligramm-Aequivalente der drei Säuren ermittelt. HCl ist einbasisch, H_2SO_4 zweibasisch und H_3PO_4 dreibasisch. Die Phosphorsäure musste aus Gründen der Einheitlichkeit als dreibasische Säure in Rechnung gesetzt werden, weil sie bei der Nahrung ebenfalls als solche berechnet wurde (vgl. S. 224).

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, hat Legène nur einen geringen Ueberschuss von Säure in seiner Nahrung, dagegen steigert sich dieser bei Huber periodisch so, dass er gegen Ende des Säureversuches einen Grad erreicht, der dem voraufgegangenen Basenüberschuss entspricht. Durch diese Variation der Säurezufuhr wollten wir etwaige graduelle Unterschiede der Säurewirkung auf den N-Umsatz feststellen.

Betrachten wir zunächst den Einfluss der Säuregabe auf den N-Stoffwechsel (vgl. Tabelle A u. B). Bei Legène ist ein solcher überhaupt nicht zu bemerken. Der tägliche N-Gehalt des Harns bewegt sich innerhalb der aus der letzten Vorperiode bekannten Grenzen, wobei das N-Umsatz-Niveau noch eine Erniedrigung erfährt. Der Mittelwert des Harnstickstoffs beträgt nämlich während der letzten basenreichen Vorperiode 3,78 g pro Tag, derjenige der Säurezulageperiode 3,37 g pro Tag. Also besteht während der Säurezulageperiode **keine** Steigerung der Harnstickstoffausscheidung. Bei Huber tritt in den ersten vier Tagen eine geringe Steigerung der Harnstickstoffwerte ein (4,07—4,64 g pro Tag), deren Ursache aber in veränderten Resorptionsverhältnissen des Darmes beruht, wie wir gleich sehen werden. Hernach senken sich aber die Werte wieder auf das Umsatzniveau der letzten Vorperiode, so dass wir folgende Mittelzahlen erhalten: letzte Basenvorperiode = 3,66 g pro Tag, Säureperiode = 3,68 g pro Tag, also ebenfalls **keine** Steigerung der Harnstickstoffausscheidung. Anders liegen die Verhältnisse beim N-Gehalt des Stuhls. Trotzdem die Nahrung und somit ihr N-Gehalt in den Perioden 5β und 6 dieselben waren, erfährt der N-Gehalt des Stuhls bei beiden Versuchspersonen in Periode 6 eine Steigerung: bei Legène von 1,1 auf 1,3 g pro Tag, bei Huber von 1,2 auf 1,6 g pro Tag. Aber auch die übrigen Kotbestandteile, wie Wasser, Trockensubstanz, Asche, Rohfett und Kalorien, erfahren während der Säureperiode im Vergleich zu den vorhergegangenen und direkt folgenden basenreichen Perioden eine deutliche Vermehrung ihrer absoluten Menge, wie aus der Tabelle 4 ersichtlich ist.

Tabelle 4.

Name	Periode	Zusammensetzung der Kotmenge pro Tag						
		Wasser in g	Trockensubstanz in g	Wasser in pCt.	Asche in g	N in g	Rohfett in g	Kal.
Huber	4	79,4	18,6	80,6	3,35	0,87	2,47	89,9
	5α + β	59,2	17,8	76,6	2,82	1,2	1,76	86,5
	6	111,9	23,1	82,9	4,41	1,6	4,41	106,8
	7	30,0	12,1	71,4	2,35	0,75	1,05	56,4
Legène	4	41,5	13,5	75,6	2,49	0,79	1,89	59,2
	5α + β	58,8	18,2	76,3	3,48	1,1	1,65	84,4
	6	107,1	19,9	84,3	3,90	1,3	5,45	96,0
	7	46,3	12,7	78,4	2,23	0,36	1,27	58,1

Der Wassergehalt des Stuhles in der Säureperiode erreicht beinahe die doppelte Höhe gegenüber dem der Vorperiode und über die zwei- bis dreifache Höhe gegenüber dem der säurefreien Nachperiode. Die Steigerung der Trockensubstanz ist ebenfalls unverkennbar, geht aber derjenigen des Wassergehalts nicht parallel, wodurch der prozentuale Wasseranteil im Stuhl grösser wird. Die Säurezulage hat also in erster Linie einen wässerigen Stuhl erzeugt. Die Vermehrung der einzelnen

Stuhlbestandteile ist, absolut genommen, bei Huber grösser als bei Legène, entsprechend der grösseren Säurezulage bei ersterem. Da, wie schon bemerkt, die Nahrung qualitativ und quantitativ dieselbe geblieben ist, kann die Vermehrung der einzelnen Kotbestandteile nur durch Säurewirkung bedingt sein. Diese besteht in einer erhöhten Reizwirkung auf den Darm, worauf dieser offenbar mit einer stärkeren Sekretion seiner Säfte reagiert. Demnach sind die vermehrten Kotbestandteile der Säureperiode wohl zum grossen Teil als Stoffwechselprodukte einer gesteigerten Bildung von Verdauungssäften aufzufassen. Der höhere N-Gehalt des Kots verschiebt die N-Bilanz nach der negativen Seite. Auf diese Weise erklärt sich das N-Defizit von — 0,42 g pro Tag bei Huber, dessen Kotstickstoff wegen der hohen Säurezulage den höheren Wert erreicht. Bei Legène, dessen Kotstickstoff wegen der geringeren Säurezulage kleiner ist, und dessen Harn-N-Ausscheidung während der Säureperiode noch absank, gelingt es, einen kleinen N-Ansatz von + 0,19 g pro Tag zu erzielen.

Wir haben uns mit den Versuchen der Zulage ionisierter Säuren zu basenreicher Kost bis zu ihrer Ueberneutralisation nicht begnügt, da man uns entgegenhalten könnte, dass die Säure in gebundener Form die Ergebnisse anders gestalten würde. Bevor wir einen solchen Versuch ausführen konnten, haben wir vom 10. 6. bis 18. 6. 1918 eine basenreiche Periode zunächst zwischengeschaltet. Die Kost blieb während dieser Periode (Nr. 7) unverändert dieselbe (vgl. Tabelle 1 u. 2). Der Gehalt des Urins an Stickstoff änderte sich dabei, abgesehen von den üblichen geringfügigen Tagesschwankungen, ganz unwesentlich. Seine Mittelwerte sind bei Huber 3,44 (vorher 3,68), bei Legène 3,97 (vorher 3,37). Der Kotstickstoff ist gegenüber der vorhergegangenen Säureperiode bei Huber um 0,85 g, bei Legène um 0,44 g pro Tag gesunken, wodurch die N-Bilanz bei ersterem nach der positiven Richtung verschoben wird: N-Ansatz von + 0,68 g pro Tag (vorher — 0,42), bei Legène dagegen ± 0 (vorher + 0,19 g). Auf dieses Verhalten des N-Umsatzes bei Legène werden wir im letzten Kapitel der Arbeit noch zurückkommen. Ausser dem Stickstoff sind die übrigen Kotbestandteile ebenfalls vermindert ausgeschieden (vgl. Tabelle 4). Diese quantitativ verminderte Kotbildung ist offenbar ein Ausdruck für die herabgesetzte Produktion der Verdauungssäfte, die wohl ohne Zweifel als eine kompensatorische Reaktion des Darms auf die vermehrte Kotbildung während der Säureperiode anzusprechen ist. Wir können auch in dieser Zwischenperiode die Lehre von Röse und Berg nicht bestätigt finden, dass nämlich bei säurereicher Nahrung nach Eintritt des Gleichgewichts durch nachfolgende Verabreichung von Basen eine „vermehrte Ausfuhr der im Körper zurückgestauten Stickstoffverbindungen“ eintritt. Da die Harnreaktion sich während dieser Zwischenperiode ebenfalls nach der alkalischen Richtung verschoben hat, ohne selbst alkalisch zu werden, sind

wieder alle Vorbedingungen für die Ausführung eines neuen Säureversuchs erfüllt.

Die Nahrung der weiteren Säureperiode enthielt nach unseren Plänen 1. vegetabilisches Eiweiss, 2. animalisches Eiweiss, und jedesmal einen Säureüberschuss in gebundener Form. Für den ersteren Zweck wählten wir „Hohenlohe'sche Haferflocken", die nach Berg's Analysen einen sehr hohen Gehalt an P_2O_5 haben. Röse und Berg bemerken, dass die dargereichte Stickstoffmenge bei ihren Fleischperioden fast genau dieselbe wie bei der Kartoffelperiode war. Das allein genügt auf gar keinen Fall. Die verabreichte Menge auch an Kohlehydraten und Kalorien muss beim Uebergang von einer Kostform zu einer anderen unter allen Umständen ebenfalls dieselbe bleiben. Denn bekanntlich wird der Eiweissumsatz nicht nur von der N-Zufuhr, sondern auch vom Gehalt der Nahrung an Kohlehydraten und Kalorien in weitestem Umfange bestimmt, wie dies in der Literatur längst bekannt und von einem von uns [Jansen[1]) (24)] erst im letzten Jahre wieder nachgewiesen wurde. Die beiden Autoren erwähnen in ihren Arbeiten nicht, ob sie diesen so wichtigen Kohlehydratgehalt der Nahrung bei ihrer Versuchsanordnung mit berücksichtigt haben, so dass mit der Möglichkeit gerechnet werden muss, dass sie dieses für den Eiweissumsatz so wichtige Moment nicht berücksichtigt haben. Wenn dies der Fall wäre, würden ihre Versuchsergebnisse in ganz anderem Licht erscheinen und zu beurteilen sein.

Bei der Haferflockenperiode war die Versuchskost so zusammengestellt, dass sie denselben Stickstoff-, Kohlehydrat- und Kaloriengehalt wie bei der Kartoffelperiode hatte. Ueber die zu diesem Zwecke notwendige Substitution der einzelnen Nährsubstanzen in der Kartoffel-Haferflockenmischkost gibt die Tabelle 5 Aufschluss. Das — Zeichen vor einzelnen Zahlen bedeutet, dass soviel der betreffenden Nährsubstanz entfernt werden musste, das + Zeichen kennzeichnet den entsprechenden Ersatz dafür. Sämtliche Werte sind durch Analysen ermittelt.

Tabelle 5.

	N pCt.	N gesamt	Stärke pCt.	Stärke gesamt
1200 g Kartoffel . .	0,314	— 3,768	18,6	— 223,2
225 g Haferflocken .	1,68	+ 3,78	60,0	+ 135,0
		± 0		— 88,2

Die in der Haferperiode fehlenden 88,2 g Stärke wurden durch 90 g Milchzucker ausgeglichen. Nach diesen Variationen ergab sich eine Kost,

1) Berg hat in seinem Vortrage im Kriegsernährungsamt am 10. 1. 1918 die eiweisssparende Wirkung des Milchzuckers, den ich in meinem Versuch als Eiweisssparer verabreicht habe, auf seinen Basenüberschuss zurückgeführt. Ich bemerke dazu, dass dieser Zucker nur minimale Spuren von Asche bei der Verbrennung hinterliess, somit keinen nennenswerten Basengehalt haben konnte.

die in Tabelle 6 zusammengestellt ist, und deren Stickstoff-, Stärke- und Kaloriengehalt mit demjenigen der Kartoffelmischkost genau übereinstimmt. Was wir in dieser an Basenüberschuss berechnen, finden wir fast quantitativ in der Hafermischkost als Säureüberschuss wieder.

Tabelle 6.

Nahrungsmenge pro Tag							Gesamt-Stickstoff	Gesamt-Rohkalorien
Haferflocken	Brot	Butter	Mehl	Rohrzucker	Milchzucker	Tee		
225	120	150	15	125	85	800	4,83	3647
Säure-Basen-Gehalt							Algebr. Summe	
— 46,6	— 13,19	— 6,49	— 0,4	—*)	—	—	— 66,68	

*) Siehe S. 224.

Wie gestaltet sich nun bei dieser Hafermischkost der Stickstoffumsatz? Bei beiden Versuchspersonen steigt in den beiden ersten Tagen der Periode 8 der Harnstickstoffgehalt um einige Dezigramm, und zwar bei Legène etwas stärker als bei Huber, um dann wieder bei beiden abzusinken. Leider mussten wir nach vier Tagen die Periode 8 abbrechen, weil beide Versuchspersonen plötzlich an einer hochfieberhaften Grippe erkrankten. Ihr langdauernder Verlauf machte die Fortsetzung des Versuchs unmöglich. Die Mittelwerte für Harn-N in diesen viertägigen Perioden differieren gegenüber denjenigen der Zwischenperiode Nr. 7 sehr wenig und betragen bei Huber 3,65 während der Haferperiode gegenüber 3,44 g pro Tag während der Kartoffelperiode, bei Lègene 4,12 gegenüber 3,97 g pro Tag. Ob diese Differenzen noch innerhalb der Grenzen der Tagesschwankungen fallen, oder ob sie eine tatsächliche Erhöhung des N-Umsatzes infolge der Hafermischkost bedeuten, lässt sich wegen des kurzfristigen Versuchs nicht entscheiden, weshalb wir einen neuen Versuch dieser Art ausführen mussten.

Dieser wurde bei Jansen — 31 Jahre alt, 169 cm gross, kräftig, breit gebaut, — und bei Biehler — 24 Jahre alt, 178 cm gross, sehr grazile Figur, — am 27. 6. 1918 begonnen. Diese beiden Versuchspersonen mussten zunächst mit basenreicher Kost auf das minimale Stickstoffgleichgewicht eingestellt werden. Durch eine kürzere Ausdehnung des Vorversuchs wollten wir gleichzeitig zwei weitere Fragen entscheiden:

1. Durch welche kürzeste Versuchsdauer kann man den minimalen N-Gleichgewichtszustand erreichen, im gegensätzlichen Vergleich zu der Lehre von Röse und Berg, dass hierzu Wochen und unter Umständen Monate notwendig sind?

2. Treten nach kurzfristiger Vorperiode, während welcher niedrigste N-Werte im Harn erreicht sind, bei einer neuen Ernährung in den

ersten Tagen „Ausfuhrziffern von mehr als doppelter Höhe für Stickstoff auf“, wie Röse und Berg angeben?

Die beiden Versuchspersonen Jansen und Biehler erhielten also von Anfang an die stickstoffarme, basenreiche Kartoffelmischkost, wie sie die beiden anderen Versuchspersonen in den Perioden 5β—7 (vgl. Tab. 1 und 2) erhalten hatten. Während des ganzen Versuchs (Jansen vom 27. 6. bis 17. 7., Biehler vom 27. 6. bis 11. 7.) erhielten sie sich im Körpergleichgewicht. Der eigentliche Vorversuch ist in zwei Abschnitte, Periode 1α und 1β, geteilt (vgl. Tab. B, III und IV). Der erste Abschnitt ist die eigentliche Einstellungsperiode und zeigt bei beiden Versuchspersonen die bekannte, oben schon näher besprochene Tagesschwankung im Wasserhaushalt und N-Stoffwechsel des Organismus (siehe S. 225). Während des zweiten Abschnittes der Periode 1 zeigen die Harnstickstoffzahlen bei kleineren Werten eine gewisse Konstanz, deren Mittel bei J. 5,08, bei B. dagegen 3,54 g pro Tag beträgt. Der höhere Wert bei J. erklärt sich zum Teil aus seinem grösseren Körpergewicht. Berechnet man jedoch bei beiden den durchschnittlichen Harnstickstoffwert auf das Körperkilo, so beträgt er bei Jansen 0,075 g, bei Biehler 0,068 g. Daraus geht hervor, dass ersterer sein Minimum noch nicht ganz erreicht hat. Umgekehrt verhält sich die Kotstickstoffzahl (vgl. Tab. A, III und IV), die bei Jansen normal gross ist (0,88 g), bei Biehler dagegen infolge eines sehr voluminösen Stuhles, den er während der Periode 1β entleert hat, sehr hoch ist (1,38 g). Die N-Bilanz, die in der Einstellungsperiode 1α wegen der kleinen N-Zufuhr bei beiden Personen negativ sein muss, erreicht in der Periode 1β bei Biehler den ungefähren Gleichgewichtszustand, bei Jansen bleibt wegen seiner höheren N-Ausscheidung ein N-Defizit von 1,1 g pro Tag. Somit können wir die oben ad 1 gestellte Frage auf Grund des Vorversuchsergebnisses bei Biehler dahin beantworten, dass es innerhalb der kurzen Zeit von 5 Tagen möglich ist, den minimalen N-Gleichgewichtszustand zu erreichen. Ob die etwas höher gelegene N-Ausscheidung bei Jansen schon dem minimalen N-Umsatz entspricht, kann a priori nicht entschieden werden, ist aber unwahrscheinlich. Trotzdem wurde im Interesse der ad 2 gegebenen Fragestellung die Säureperiode sofort angeschlossen, ohne dass die Erreichung eines niedrigsten Stickstoffgleichgewichts durch Weiterführung der basenreichen Vorperiode angestrebt wurde. Die Harnreaktion hat sich bei beiden Personen während des Vorversuchs dem Neutralitätspunkte genähert (bei Jansen $P_{H^{\cdot}} = 6{,}73$, bei Biehler $P_{H^{\cdot}} = 6{,}94$). Es besteht also noch eine schwach saure Reaktion, mithin ist noch kein Gleichgewichtszustand im Säurebasenverhältnis eingetreten. Auch dies hinderte uns nicht daran, wiederum im Interesse der ad 2 gestellten Frage den Vorversuch abzubrechen und zur säurereichen Hafermischkost überzugehen.

Die Hafermischkost war genau dieselbe, wie bei den beiden anderen Versuchspersonen (vgl. Tab. 6). Wir verweisen auf die diesbezüglichen Ausführungen auf Seite 232. Das Ergebnis dieses säurereichen Haferversuchs besteht bei Jansen darin, dass der Harnstickstoff von durchschnittlich 5,08 g pro Tag genau derselbe bleibt wie bei der basenreichen Kartoffelvorperiode (vgl. Tab. B, III, Periode 1β und 2). Man darf daraus, dass die Harn-N-Ausscheidung während der Haferperiode unverändert geblieben ist, nicht schliessen, dass der N-Umsatz keine Steigerung erfahren hat. Da wir bei der Vorperiode noch keinen minimalen N-Gleichgewichtszustand erreicht hatten, so würde dieser bei Fortführung der basenreichen Kost aller Wahrscheinlichkeit nach noch eingetreten sein, selbst auch bei Säuregaben, wie wir dies bei Lègene (Periode 5β und 6) schon beobachtet haben. Da aber mit der Hafermischkost ein Reiz einsetzt, der auf das N-Umsatzniveau steigernd wirkt, wird der Organismus gezwungen, sich auf das für das Hafereiweiss höher gelegene Umsatzniveau einzustellen. In diesem Falle ist es mit dem vorherigen, nicht dem minimalen Umsatz entsprechenden Niveau zusammengefallen und lässt dadurch keine Steigerung erkennen. Dass der Hafermischkost eine N-Umsatz-steigernde Wirkung in der Tat zukommt, zeigt der Versuch Biehler. Bei ihm (vgl. Tab. B, IV, Periode 2) ist der durchschnittliche Harnstickstoffwert um 0,5 g höher als in der Vorperiode (4,04 gegen 3,54). Also erfährt der N-Umsatz eine Erhöhung um 2,4 pCt. Bei Biehler war auch vorher absolutes Gleichgewicht im N-Stoffwechsel und annäherndes Gleichgewicht im Säurebasenverhältnis eingetreten. Die oben auf Grund der beiden kurzfristigen Haferversuche bei Huber und Legène angeschnittene Frage nach der eigentlichen Bedeutung der an sich geringfügigen Steigerung der Harnstickstoffausscheidung findet durch dieses Versuchsergebnis nun ihre Beantwortung dahin, dass es sich dabei nicht um Tagesschwankungen handelt, sondern dass die Hafermischkost eine tatsächliche geringfügige Erhöhung des N-Umsatzes bewirkt hat. Es erscheint keineswegs angängig, diese Steigerung als eine Säurewirkung anzusehen, da die früheren reinen Säureversuche bei Huber und Legène eine solche Steigerung nicht erkennen lassen. Diese dürfte vielmehr auf anderen Ursachen beruhen, auf welche wir im letzten Kapitel noch zurückkommen werden.

Auf jeden Fall müssen wir auf Grund der Ergebnisse der beiden letzten Haferversuche die oben ad 2 gestellte Frage verneinen. Denn eine „Steigerung der Ausfuhrziffern von mehr als doppelter Höhe“ beobachten wir im Anschluss an kurzfristige, basenreiche Vorperioden bei der neuen säurereichen Haferperiode auf keinen Fall. Nach allem hätten wir sie gerade bei Jansen erwarten müssen, der sich am Schluss der Vorperiode in keinem N-Gleichgewichtszustand befand und bei dem die Säureausscheidung noch nicht beendet war.

Die Stickstoffwerte des Kotes sind bei Jansen in der Haferperiode höher als in der Vorperiode (1,27 gegen 0,88 g pro Tag) (vgl. Tab. A, III). Dementsprechend erfährt das schon vorher bestandene Defizit der N-Bilanz noch eine Steigerung (— 1,52). Mit der Steigerung des Kotstickstoffs geht eine solche des Feuchtkotes, der Kottrockensubstanz und der Kotkalorien parallel. Diese Erscheinung haben wir im Säureversuch bei Huber und Legène schon beobachtet und sie wahrscheinlich aus einer vermehrten Bildung von Stoffwechselprodukten auf Grund der gesteigerten Darmsaftsekretion infolge des Säurereizes erklärt. Dasselbe dürfte auch hier zum Teil zutreffen, nur dass ausser dem Säuregehalt der Haferflocken auch noch ihr reicher Zellulosegehalt darmreizend wirkt. Bei Biehler lassen sich die Kotstickstoffzahlen der Kartoffel- und Haferperiode nicht vergleichen, weil er in ersterer aus unbekannten Gründen eine reichliche Entleerung von Stuhl mit relativ hohem Wasser- und Stickstoffgehalt hatte (vgl. Tabelle A, IV u. B, IV). In der Haferperiode wird zwar der Wasser- und Stickstoffgehalt des Stuhles kleiner, dagegen steigt sein Gehalt an Trockensubstanz und Kalorien an.

Die nun folgende Fleischperiode konnte Biehler leider nicht mehr mitmachen, weil er ebenfalls ganz plötzlich mit Erbrechen an einer hochfieberhaften Grippe erkrankte.

Durch den anschliessenden Fleischversuch, der an Jansen allein ausgeführt wurde (vgl. Tabelle A, III u. B, III), sollte unter anderem auch die Frage geklärt werden, ob das bei ihm bestehende N-Defizit der basenreichen Vorperiode von — 1,1 g der Differenz aus N-Zufuhr und dem wirklichen N-Bedarf des Körpers entsprach. Wenn dies de facto der Fall wäre, so müsste die Zulage von 1,1 g N zur Nahrung dieses Defizit ausgleichen können. Diese Zulage wurde neben der bisherigen Stickstoffmenge in Form von Fleisch gegeben. Für den Uebergang von der Hafer- zur Fleischperiode galten dieselben Vorbedingungen, wie wir sie beim Uebergang von der Kartoffel- zur Haferperiode im einzelnen erörtert haben (s. S. 232). Die für den Uebergang von der Hafer- zur Fleischperiode notwendigen Substitutionen innerhalb der einzelnen Nahrungsbestandteile sind in der Tabelle 7 zusammengestellt. Ihnen liegen ebenfalls Einzelanalysen zugrunde.

Tabelle 7.

	N pCt.	N gesamt	Stärke pCt.	Stärke gesamt
225 g Haferflocken	1,68	— 3,78	60,0	— 135,0
125 g Kartoffelstärke	0,029	+ 0,04	83,0	+ 103,75
175 g Ochsenfleisch	2,82	+ 4,93	—	—
		+ 1,2		— 31,25

Die Fleischmischkost hat die oben geforderte Stickstoffzulage von 1,1 g durch eine entsprechende Gestaltung der Fleischration erhalten.

Die aus der Tabelle 7 ersichtliche fehlende Stärkemenge von 31,25 g wurde durch eine entsprechende Erhöhung der Zuckerration um 35 g ersetzt. Durch diese Variationen erhielt die Fleischmischkost denselben Stärke- und einen etwas geringeren Kaloriengehalt wie die Nahrung der früheren Perioden. Nur der Stickstoffgehalt war um 1,2 g gegenüber den früheren Kostformen erhöht. Der Säuregrad entsprach ungefähr demjenigen der Haferperiode. Einzelheiten hierüber sind aus Tabelle 8 ersichtlich.

Tabelle 8.

Nahrungsmenge pro Tag									
Fleisch	Brot	Butter	Kartoffelstärke	Mehl	Rohrzucker	Milchzucker	Tee	Gesamt-Stickstoff	Gesamt-Roh-kalorien
175	110	160	125	25	195	40	800	6,04	3316
Säure-Basen-Gehalt								Algebr. Summe	
—41,14	— 12,1	— 6,93	+ 0,42	— 0,66	—	—	—	— 60,41	

Der Harnstickstoff der Fleischperiode zeigt grosse Tageschwankungen bis zu 1,2 g, wie wir sie in den bisherigen Versuchen nicht zu sehen gewohnt waren. Dies hängt zum Teil mit dem Wechsel der Kostform zusammen, vor allem erklärt es sich aber aus dem Uebergang auf ein höheres N-Umsatzniveau auf Grund der vermehrten N-Zufuhr. Diese ist zwar sehr klein, trotzdem ist die Umsatzschwankung so deutlich, weil der Organismus sich in einem sehr niedrigen N-Stoffwechsel befindet. Entsprechend der Fleischmischkost ist die Kotmenge und ihr Gehalt an einzelnen Bestandteilen sehr gering, der Kotstickstoff erreicht den niedrigen Wert von 0,64 g pro Tag, der zum weitaus grössten Teil Stoffwechselprodukt und sehr wenig unverdauter Nahrungsstickstoff ist, da der Fleischstickstoff fast ganz resorbiert wird. Entsprechend dieser guten Resorption ist auch der Harnstickstoff auf 5,42 g pro Tag im Mittel erhöht, d. h. der N-Umsatz ist um 0,34 g pro Tag gestiegen, das sind 6,6 pCt. Zunahme. Auch in diesem Fall ist die Zunahme nicht als Säurewirkung anzusprechen, was wir später im Kapitel über das Eiweissminimum noch näher erörtern werden. Der Fleischversuch besagt des weiteren, dass das minimale Stickstoffgleichgewicht bei Fleischmischkost mit 6,04 g N erreicht ist, und es ist das N-Defizit der vorherigen Kartoffelperiode von — 1,1 g (Periode Nr. 1 β) also in der Tat der am N-Bedarf des Organismus fehlende Anteil, der von ihm selbst geliefert wurde.

Unsere Versuche haben also bis jetzt folgendes ergeben:

1. Der Säuregehalt einer Nahrung übt **keinen** steigernden Einfluss auf die Harnstickstoff-Ausscheidung des Organismus aus, wohl aber vermag er die Darmsekretion anzuregen, wodurch es zur Vermehrung des Kotstickstoffs kommt. Daraus

resultiert ein höherer Stickstoffumsatz des Körpers in sehr mässigen Grenzen.

2. Die Verschiedenartigkeit von Eiweisskörpern vegetabilischer Natur (z. B. Hafer), als auch animalischer Natur (z. B. Rindfleisch), übt gegenüber einer Standardkost aus vorwiegend Kartoffeln einen steigernden Einfluss auf den Stickstoffumsatz aus, der aber nur so geringen Grades ist, dass er praktisch für die Fragen des Eiweissumsatzes und des Eiweissbedarfs des Organismus nicht wesentlich in Betracht kommt.

Soweit wir die Literatur übersehen, ist im Tierversuch schon einmal nachgewiesen worden, dass die Säurezufuhr in einer Nahrung an sich keine Steigerung der Stickstoffausscheidung im Harn bewirkt. So konnte Horner (20), von einer ganz anderen Fragestellung ausgehend, als Nebenbefund zeigen, dass beim Kaninchen in einem 36 tägigen Versuch bei ausschliesslich basenreicher Kohlrabinahrung der N-Umsatz bei Zulage von P_2O_5 in Form von Phytin keine wesentliche Aenderung, auf jeden Fall keine Steigerung erfuhr (Mittelwert der Kohlrabi-Periode 1,46 g N, der beiden Phytinzulage-Perioden 1,34 bzw. 1,46 g N). Dagegen stieg bei einem Hund mit säurereicher Fleisch-Fettnahrung in kurzfristigem Versuch der Harnstickstoff von durchschnittlich 7,2 g N pro Tag auf 7,5 g N an. Man kann aus diesem Befund wohl kaum auf einen steigernden Einfluss der P_2O_5 auf den N-Umsatz schliessen, umso weniger, als bei reiner Eiweiss-Fettnahrung erfahrungsgemäss der N-Umsatz ansteigt.

Es bleibt noch übrig, zunächst einen Einblick in den Säure-Basenstoffwechsel bei den Säureversuchen zu tun. Die Kost Huber's war von Anfang des Säureversuchs an (vom 27. 5. bis 9. 6.) absolut sauer, diejenige Legène's anfänglich nur relativ sauer gegen früher, dann aber auch absolut sauer (s. Tabelle 3). Bei beiden Versuchspersonen setzen die Reaktionserscheinungen des Körpers in genau der gleichen Weise ein, nur in verschiedenem Ausmasse.

Die wahre Reaktion des Harns verschiebt sich bei Huber von $P_{H^{\cdot}} = 6{,}9$ bis $P_{H^{\cdot}} = 5{,}05$, bei Legène von $P_{H^{\cdot}} = 6{,}9$ bis $P_{H^{\cdot}} = 5{,}6$, also entschieden nach der sauren Richtung.

Die titrierte Azidität erreicht bei Huber am 5. Tage eine Höhe von 415 ccm, überschreitet sie dann am 8. Tage beträchtlich (mit 469 ccm), bei Legène erreicht sie am 5. Tage 221 ccm, um dann am 7. Tage wieder höher zu steigen (252 ccm).

Vozárik (49) hat dem 5. Tage besondere Wichtigkeit zugeschrieben. Nach einem Diätwechsel von eiweissreicher zu eiweissarmer Nahrung oder, was bei ihm damit zusammenfällt, von alkalischer Pflanzenkost zu saurer Fleischkost, soll die Azidität bis zum 5. Tage nach dem Diätwechsel steigen, von da ab unter Schwankungen abfallen. Bei unseren Versuchen, in denen die N-Zufuhr immer gleich blieb, und nur ein Uebergang von basenreicher zu saurer Nahrung stattfand, sehen wir dies nur bis zu einem gewissen Grade bestätigt, indem am 7.—8. Tage noch einmal dieser Gipfel des Anstiegs überschritten wurde.

Gegenüber dem Steigen der Azidität zeigt die titrierte Alkalität die Neigung zum Sinken, insbesondere das Neutralisationsvermögen. Das Verhältnis von Mono- zu Dinatriumphosphat ändert sich dementsprechend zugunsten des ersteren und erreicht bei Huber am 2. 6. bereits 1,18 : 1, bei Legène 1 : 2,65 (gegen 1 : 15, dem Mittel der Periode 5β).

Wiewohl bei Huber am 5. und 8. 5. die Säurezufuhr jedesmal erhöht wurde, sehen wir trotzdem ein leichtes Zurückgehen der Azidität unter starken Schwankungen und ein allerdings viel beträchtlicheres der Alkalität. So erklärt sich einerseits der starke Rückgang des Neutralisationsvermögens, andererseits die starke Verschiebung des Verhältnisses von Mono- und Dinatriumphosphat auf etwa 2 : 1. Der gleichzeitige Rückgang der wahren Harnreaktion auf $P_{H^{\cdot}} = 5,7$ dürfte ein Beobachtungsfehler sein.

Die ganze sonderbare Reaktionsweise erklärt sich wohl daraus, dass die Erhöhung der Säurezufuhr einerseits durch grössere Dosen von H_3PO_4 erzielt wurde, und der Körper hauptsächlich durch Aenderung des Verhältnisses des ein- und zweifach sauren Phosphates darauf antwortete.

Die Reaktion des Harns bei Legène entsprach genau derjenigen Huber's in der Periode mit der gleichen Säurezufuhr. Fassen wir an der Hand der Mittelzahlen die Ergebnisse dieses Säureversuchs zusammen, so zeigt sich folgendes:

1. Steigen der Azidität auf das Vierfache [von 76,5 ccm auf 272 ccm (Legène), von 90 ccm auf 357 ccm (Huber)].

2. Sinken der Alkalität auf fast die Hälfte [von 1077 ccm auf 617 ccm (Legène), von 1056 ccm auf 526 ccm (Huber)].

3. Demnach Verschiebung des Verhältnisses von primärem zu sekundärem Phosphat [von 1 : 15 auf 1 : 2,6 (Legène) von 1 : 13 auf 1 : 1,7 (Huber)].

4. Sinken des Neutralisationsvermögens [von 1154 ccm auf 889 ccm (Legène), von 1150 ccm auf 883 ccm (Huber)].

5. Verschiebung der wahren Reaktion des Harns nach der sauren Richtung [von $P_{H^{\cdot}} = 7,25$ zu $P_{H^{\cdot}} = 6,1$ (Legène) bzw. von $P_{H^{\cdot}} = 7,11$ zu $P_{H^{\cdot}} = 5,80$ (Huber)].

Die Steigerung der NH_3-Ausfuhr wird in anderem Zusammenhange später besprochen werden.

Aus diesen Vorgängen lässt sich auf eine „Aenderung in der Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten“ bei Verabfolgung säurereicher Kost schliessen. Auch wurde dabei ein saurer Harn (nach Berg's Anschauung pathologischer Harn!) ausgeschieden. Trotzdem steigt bei beiden Versuchspersonen die Harn-N-Ausscheidung bei Säurezulage in keiner Weise an, bei Legène sinkt sie noch mehr ab.

Die zwischengeschaltete, basenreiche Kartoffelperiode 7, die völlig der Periode 5β entsprach, bietet auch, was die hier interessierenden Ver-

suchsergebnisse anlangt, gegenüber den anderen Kartoffelperioden nichts Neues, wie ein Blick in die Tabelle B, I und II lehrt.

In der nun folgenden säurereichen Haferperiode Nr. 8 entsprachen die Titrationsresultate völlig denjenigen der Periode 6 und kommen trotz der Kürze klar zum Ausdruck. Werfen wir einen Blick auf die Versuchsergebnisse bei Jansen und Biehler, welche als Versuchspersonen aus schon erörterten Gründen einspringen mussten. Wir finden im Kartoffelversuch alle anfänglichen Erscheinungen der Säureausfuhr, wie wir sie früher in den Perioden 1—5β und 7 beobachtet hatten. Wir sehen, dass die Säureausfuhr am Schluss des Vorversuchs noch nicht beendet ist.

Bei der gleich angeschlossenen säurereichen Haferperiode Nr. 2 wiederholen sich die aus den früheren Säureversuchen (Periode 6) schon bekannten Vorgänge, die wir oben in fünf Leitsätzen zusammengefasst haben (s. S. 239), und welche durch diese Versuche noch einmal völlig bestätigt werden. Ein Vergleich der einzelnen Zahlen der Tabellen illustriert dies am deutlichsten.

Es mag nur nebenbei darauf aufmerksam gemacht werden, dass das Neutralisationsvermögen, welches bei den übrigen Personen um etwa 1100 ccm schwankt, bei Biehler um etwa 800 ccm lag, also jedenfalls individuelle Verschiedenheiten aufweist.

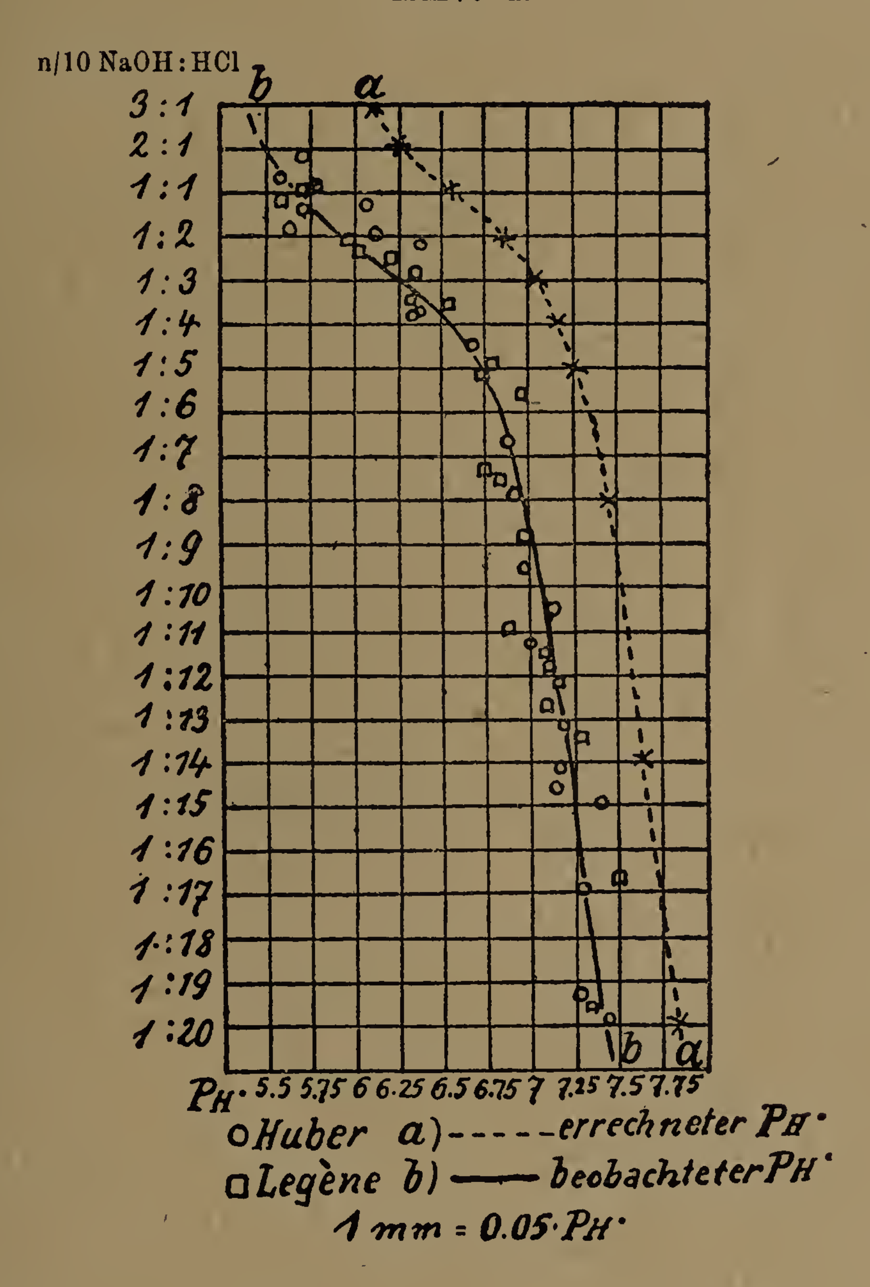
Die Regulationsvorgänge in der Fleischperiode Jansen's konnten leider aus äusseren Gründen nicht mehr beobachtet werden. Sie dürften indessen den bisher beobachteten völlig entsprechen.

Das Studium der Regulationsvorgänge im Organismus, gemessen am Säure-Basenverhältnis und der wahren Reaktion des Harns, lehrt uns, dass es beim Uebergang von einer sauren zu alkalischer Nahrungsform eines längeren Zeitraumes bedarf, um die retinierten Säureschlacken auszuschwemmen und einen Säure-Basen-Gleichgewichtszustand zu schaffen. Die Erzeugung eines alkalischen Harns gelingt vollständig auf dem Wege dieser Nahrungsänderung. Beim umgekehrten Vorgang, dem Uebergang von alkalischer zu säurereicher Kost, ist dieser Gleichgewichtszustand im Gegensatz zu der vorherigen langsam erfolgenden Einstellung sofort wieder gestört, indem die Säureausscheidung im selben Augenblick der Säurezufuhr einsetzt. Die Einstellungsdauer auf den minimalen N-Gleichgewichtszustand ist kürzer als diejenige auf das Säure-Basengleichgewicht. Beide sind voneinander unabhängig.

Bei kritischer Betrachtung der Resultate ergeben sich einige Anhaltspunkte für die Beurteilung der Methodik und ihre praktische Verwendbarkeit für klinische Zwecke. Zunächst war von vornherein klar, dass die Titrationsmethoden nur Annäherungswerte geben konnten. Wir sahen deshalb für die Phenophthaleïn-Laugen-Titration von allen komplizierenden Zusätzen [Neumeister (38), Lépinois (28), Follin (8), de Jager (21) usw.] ab und arbeiteten nach der einfachen Vorschrift Nägeli's (37). Bezüglich der Titration des Harns mit Methylorange liegen keine derart eingehenden Unter-

suchungen vor. Wie auch Moritz (35) bemerkt, ist der Umschlag dieses Indikators von Gelb über Orange in Rosa und Rot durch Hinzutreten der Eigenfarbe des Harns sehr schlecht. Deshalb konnten wir trotz Verwendung von Vergleichsflüssigkeit den üblichen Umschlag von Gelb zu Orange nicht als sicheren Endpunkt der Reaktion feststellen, sondern mussten denjenigen von Orange zu Rosa benützen, welcher noch die deutlichsten Kontrollwerte und damit vergleichbare Resultate ergab. Hieraus folgt, dass die Zahlen für die Alkalität gleichmässig erhöht sind. Weiter folgt daraus, dass dementsprechend der aus der Henderson'schen Formel berechnete P_H.-Wert nach der alkalischen Seite parallel verschoben ist, wie auch der Vergleich mit dem direkt beobachteten P_H.-Wert zeigt.


Kurve 1.



Trägt man in einem Koordinatensystem (Kurve 1) auf der Ordinate die Verhältnisse von primärem : sekundärem Phosphat auf, oder noch einfacher und praktisch brauchbarer die Verhältnisse der verbrauchten ccm n/10 NaOH und ccm n/10 HCl, auf der Abszisse den P_H.-Wert in den für uns in Betracht kommenden Grenzen, so zeigt die gestrichelte Linie a der Kurve 1 graphisch den aus der Henderson'schen Formel folgenden, wechselseitigen Zusammenhang beider Grössen.

Nehmen wir nun bei jeder Versuchsperson das Mittel sämtlicher beobachteter und sämtlicher errechneter P_H. und subtrahieren wir ersteres vom letzteren, so ergibt sich als Mass für die mittlere Verschiebung bei Huber die Differenz von 0,63, bei Legène von 0,61, also beide fast identisch. Tragen wir ferner im Koordinatensystem zu den titrierten Verhältnissen den jeweils beobachteten P_H.-Wert ein, Huber = 0, Legène = □, und fassen wir diese Punkte zu einer Linie zusammen, wie sie die daraus graphisch interpolierte Linie b andeutet, so sehen wir, dass diese beobachtete

Kurve b der errechneten parallel oder wenigstens annähernd parallel verläuft. Es zeigt sich nämlich, dass der Abstand beider Kurven sich korrespondierend dem Uebergang vom alkalischen in das saure Gebiet langsam vergrössert. Man darf also hoffen, dass nach definitiver Festlegung der Kurve b die P_H.-Bestimmung ausserordentlich einfach titrimetrisch auszuführen ist.

Zur direkten Beobachtung des P_H. wurde die Walpole'sche (51) Modifikation der Sörensen'schen (45) kolorimetrischen Methode benutzt. Sie ist klinisch gut verwendbar, wenn man von dem zeitraubenden Abmessen der Vergleichslösungen absieht, was besonders bei einer kleineren Anzahl von Harnen mit weit auseinanderliegender Reaktion sehr umständlich ist. Genaueres über den Verlauf der oben erwähnten Kurve b, bei welcher auch noch das extrem saure Gebiet berücksichtigt werden muss, sowie die Angabe einer verbesserten Apparatur der kolorimetrischen Methode behält sich der eine von uns (Biehler) noch in einer weiteren Mitteilung vor.

II. Stickstoffverteilung im Harn.

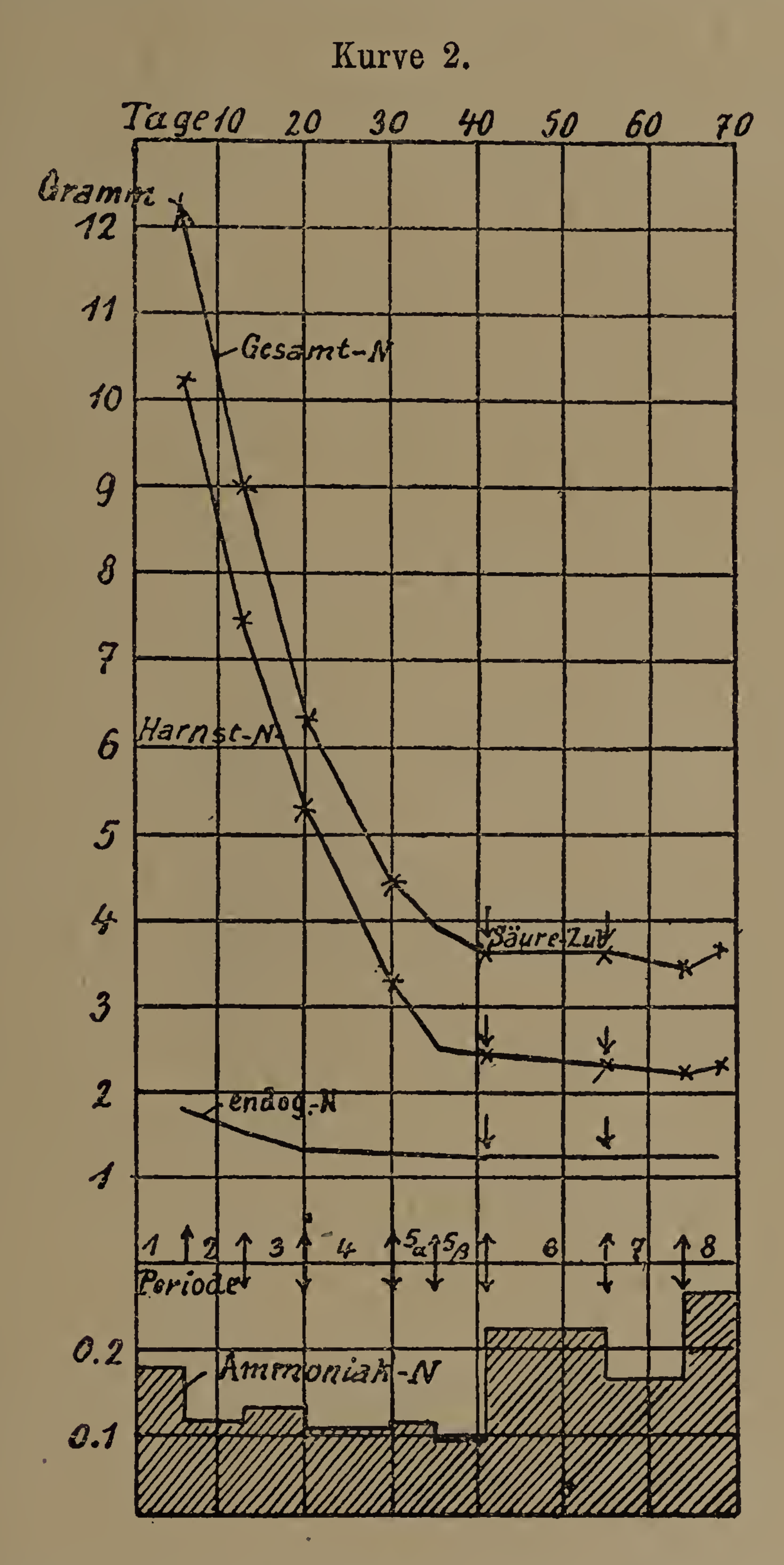
Die absoluten Werte der verschiedenen Stickstoffkomponenten sind für jeden Tag in der Tabelle B, I—IV mitgeteilt, die relativen Werte sind für die einzelnen Perioden aus ihren Mittelzahlen berechnet und in Tabelle A, I—IV zusammengestellt.

Der Harnstoff-N. Seine absolute Menge geht bei sämtlichen Versuchspersonen in allen Perioden dem Gesamtstickstoff des Harns parallel, nur mit Ausnahme der säurereichen Nahrungsprioden, in denen eine leichte Divergenz zwischen beiden Ausscheidungswerten besteht (Kurve 2 für Gesamt-N und Harnstoff-N). Dies beruht auf einer Senkung der Harnstoff-N-Ausscheidung zugunsten einer vermehrten Ammoniak-Ausführung des Körpers. Einige Beachtung verdient der relative Harnstoffwert, d. h. das Prozentverhältnis des Harnstoff-N zum Gesamt-N, der Quotient $\frac{\text{Harnstoff-N}}{\text{Gesamt-N}}$. Im Anfang des Versuchs (Perioden 1 und 2) beträgt er bei der gemischten vegetabilischen Kost 80—86 pCt., was der Norm entspricht. Mit dem Absinken der Nahrungs-N-Zufuhr wird der Quotient kleiner (im Mittel 63—70 pCt.) und sinkt an einzelnen Tagen bis auf 53 pCt. Solche Werte wurden im extremen Hunger [Freund (11), Brugsch (4)] und noch niedrigere, bis unter 50 pCt., bei eiweissfreier Nahrung beobachtet [Graham und Poulton (13), Zeller (56)]. Mit dem Auftreten erhöhter Ammoniakausscheidung in den säurereichen Perioden zeigt der Quotient wieder eine deutliche Senkung.

Der Ammoniak-N beansprucht als Säureregulator besonderes Interesse. Sein absoluter Wert erscheint ebenfalls abhängig vom Gesamt-N-Umsatz. Er sinkt bei sämtlichen vier Personen während des basenreichen Vorversuchs mit niedriger werdendem Harnstickstoff, allerdings langsamer und nicht in demselben Ausmasse. Bei Legène und Huber erreicht er am Schluss des Vorversuchs extrem niedrige Werte von 88 bzw. 95 mg im Mittel pro 24 Stunden. Zu dieser Zeit ist der Harn durch basische Salze bereits überneutralisiert, so dass seine wahre Reaktion ungefähr derjenigen des Blutes entspricht, wie wir oben (s. S. 227)

nachgewiesen haben. Wiewohl also für das Ammoniak als Neutralisationsfaktor kein Bedarf mehr vorliegt, wird es trotzdem immer noch ausgeschieden. Der menschliche Harn enthält eben immer noch Spuren von Ammoniak, wie dies Janney (23) an unserer Klinik ebenfalls nachweisen konnte. Die Abhängigkeit der Ammoniakausscheidung vom N-Umsatz hört plötzlich auf, sobald genügende Mengen von Säuren im Stoffwechsel auftreten, die nicht zu CO_2 verbrannt werden. Dies gilt

Kurve 2.



in besonderem Masse für Mineralsäuren, wie unsere säurehaltigen Versuchsperioden beweisen. Mit dem ersten Tage der Säurezufuhr oder der säurereichen Nahrung schnellt die Ammoniakausscheidung sofort auf die doppelte Höhe gegenüber der Vorzeit empor. Der Quotient $\frac{(NH_3)N}{N}$ oder die Ammoniakzahl steigt während des Vorversuchs langsam an, trotzdem der Harn alkalischer wird (vgl. P_H-Werte). Dies ist nur eine scheinbare Ausnahme von dem normalen Verhalten, nach welchem die Ammoniakzahl kleiner werden muss, wenn der Harn alkalischer wird.

Dieses umgekehrte Verhalten erklärt sich daraus, dass die Erniedrigung der Ammoniakausscheidung jener der Gesamt-N-Ausscheidung nicht parallel geht, wie dies bei der Harnstoffausscheidung der Fall ist. Dadurch, dass der Wert für Ammoniak-N langsamer kleiner wird als der für Gesamt-N, wird der Bruch $\frac{(NH_3)N}{N}$ grösser. In der Säureperiode tritt das normale Verhältnis wieder ein, die Ammoniakzahl steigt bei zunehmender saurer Harnreaktion wieder an.

Wir haben also in unseren Versuchen zur Beurteilung des Gleichgewichts im Säure-Basenverhältnis des Organismus zwei Regulationsfaktoren untersucht, und zwar:

1. den Nierenregulator = wechselndes Verhältnis in der Ausscheidung von primärem und sekundärem Phosphat,
2. den Stoffwechselregulator = wechselnde Ammoniakausscheidung.

Wir sahen in allen säurereichen Nahrungsperioden eine Verschiebung des Verhältnisses primäres : sekundäres Phosphat zugunsten einer gesteigerten Ausscheidung von primärem Phosphat. Gleichzeitig stieg dabei $P_{H^{\cdot}}$ deutlich an. Der Körper entledigt sich also auf diese Weise durch die Nieren eines Teiles seiner überschüssigen H-Ionen. Ein anderer Teil wird durch die chemische Regulation der Atmung = Lungenfaktor eliminiert. Auf seine Kontrolle konnten wir verzichten, da diese Regulationsvorgänge bei säure-basenreicher Kost von Hasselbalch (14) in letzter Zeit eingehend studiert wurden. Nach diesem Autor versucht eine saure Kost, die einen sauren Harn verursacht, ebenfalls eine Veränderung der ($H^{\cdot}$)-Konzentration im Blut nach der sauren Richtung zu bewirken. Diese fungiert als Reiz auf das Atemzentrum, den es mit einer erhöhten Lungenventilation beantwortet, und demzufolge eine verminderte CO_2-Spannung im Blut eintritt. Durch zahlreiche Arbeiten, angefangen bei Walter (50), bis in die neueste Zeit [Hasselbalch (14)] ist nun bewiesen, dass der Körper durch diese vermehrte CO_2-Abgabe die ($H^{\cdot}$)-Konzentration des Blutes aufrecht zu erhalten versucht. Den Vorgang kann man sich so vorstellen, dass die stärkere Säure im Blut die CO_2 aus dem Bikarbonat verdrängt, und das frei werdende Alkali mit dieser Säure ein neutrales Salz bildet. Der umgekehrte Vorgang findet bei der basenreichen Nahrung statt, wie Hasselbalch (14) es für den Lungenregulator gezeigt hat. Diese Umkehrung zeigen unsere basenreichen Ernährungsversuche für den Nieren- und Stoffwechselfaktor.

In welcher Reihenfolge oder ob die verschiedenen Regulatoren gleichzeitig in Funktion treten, ist noch eine ungeklärte Frage. Münzer (36) kommt auf Grund seiner Säurezulageversuche, in denen er nur vermehrte Ammoniakbildung ohne Herabsetzung der alveolaren CO_2-Spannung beobachtete, zu dem Schluss, dass die überschüssigen H-Ionen zunächst durch

Ammoniak neutralisiert werden, ohne dass die Bikarbonatreserven in Anspruch genommen werden. Hiermit deckt sich die alte klinische Erfahrung, dass das Ammoniak als Säureneutralisator zuerst im Harn auftritt. Hasselbalch (15), der ein gesetzmässiges, nur individuell verschiedenes Verhältnis zwischen der Ammoniakzahl und der (H˙)-Konzentration des Harns fand und in diesem Verhältnis eine gewisse Konstanz bei denselben Individuen über längere Zeitdauer verfolgen konnte, deutet diese Gesetzmässigkeit so, „dass eine angefangene Verschiebung aus der optimalen Blutreaktion sofort zwei kompensatorische Prozesse auslöst: erstens einen abgeänderten Verlauf des intermediären Stickstoffstoffwechsels mit Bevorzugung bzw. Zurückdrängung der Ammoniakbildung, zweitens abgeänderte Ausscheidung durch die Nieren von sauren bzw. alkalischen Blutbestandteilen.“ Erst wenn diese Regulatoren zur Neutralisation und Elimination der Säuren nicht mehr ausreichen, tritt nach Münzer's und Hasselbalch's Anschauung der regulatorische Mechanismus der Atmung in Kraft durch eine wahrnehmbare Senkung der CO_2-Spannung im Blut. Die vermehrte Ammoniakbildung ist als der feinste Indikator für ein Neutralisationsbedürfnis des Organismus und damit als ein physiologischer Vorgang mit einer gewissen Funktionsbreite anzusehen. Es ist deshalb nicht angängig, jede vermehrte Ammoniakausscheidung im Harn als einen pathologischen Vorgang aufzufassen, wie dies Michaelis (32) und Röse und Berg (1) in neuester Zeit tun.

Alle diese Regulationsvorgänge haben schliesslich den Zweck, die (H˙)-Konzentration des Blutes und der Gewebssäfte aufrecht zu erhalten. Tatsächlich wurde durch die direkte Messung der (H˙)-Konzentration im Blut nachgewiesen (Literatur siehe bei Michaelis), dass selbst bei schweren Säurevergiftungen, wie dem diabetischen Koma, die Reaktion des Blutes sich nicht oder nur minimal ändert, es sei denn, die Regulatoren reichen nicht mehr aus, was dann in kürzester Zeit zum Tode führt. Auch bei unseren Versuchen müssen wir daraus, dass die Regulatoren ihre Tätigkeit bei Säurezufuhr sofort aufnahmen, schliessen, dass die Reaktion des Blutes und der Gewebssäfte unverändert blieb. Wir müssen also gegenüber der Auffassung von Röse und Berg betonen, dass „eine Herabsetzung der alkalischen Reaktion der Körpersäfte“ bei Säurezufuhr, sei es in Form freier anorganischer Säuren oder gebunden in der Nahrung, nicht stattfand. Dagegen müssen wir, je nach säure- oder basenreicher Kost, „eine Aenderung in der Zusammensetzung der Körpersäfte auf Grund der beobachteten Erscheinung als sicher bestehend annehmen. Es fragt sich nur, ob dies allein einen derartigen Einfluss auf die Lebensreaktionen ausüben kann, dass ihre „Resultate abnorm“ werden. Unsere Versuchsergebnisse, nach denen die Säurezufuhr keinen steigernden Einfluss auf den N-Umsatz bewirkt, verneinen diese Frage in eindeutigem

Sinne. Ausserdem müssen wir sie auf Grund anderweitiger experimenteller Untersuchungen auch theoretisch ablehnen. Die im Körper verlaufenden chemischen Prozesse sind fast durchweg Fermentreaktionen. Die neutrale bzw. schwach alkalische Reaktion des Blutes und der Körpersäfte stellt für sie das Optimum ihrer Wirkung dar. Von Einfluss ist dabei lediglich die $(H^{\cdot})$-Konzentration. Welche und in welcher Konzentration daneben noch andere Ionen vorhanden sind, ist völlig gleichgültig, wie die Arbeiten Sörensen's (44) gezeigt haben.

Zusammenfassend sehen wir also, dass das Sauerwerden des Harns bei saurer Nahrung eine besondere Einrichtung für den Organismus ist, wodurch er Säure ausscheidet und Alkali spart: im Blut finden wir die Säure als A_2HPO_4, im sauren Harn als AH_2PO_4. Die saure Reaktion des Harns ist eine zweckmässige, normal physiologische Erscheinung und nicht ohne weiteres ein pathognomonisches Zeichen, wie Berg glaubt. Man müsste denn alle Karnivoren für pathologische Individuen halten bzw. die menschliche Rasse müsste infolge der jahrhundertelangen Säureschädigung schon längst degeneriert sein. Salkowski (42), den Röse und Berg als Kronzeugen für das Fundament ihrer Anschauung anführen, hat vermutet, und nach ihm haben Walter (59) und viele andere gezeigt, dass sämtliche Fleischfresser auf Säurezufuhr durch vermehrte Ammoniakbildung reagieren, während die Herbivoren dies nicht oder nur in bescheidenem Umfange können. Infolgedessen greift bei ihnen durch Säurezufuhr ein Alkalientzug Platz, der den Organismus schwer schädigt bzw. in kürzester Zeit zum Tode führt. Für die Herbivoren ist also die Forderung des Basenreichtums als Bedingung für eine gesunderhaltende Nahrung durchaus berechtigt. Was sich aber für diese ziemt, schickt sich nicht für den omnivoren Menschen, insofern man die Erscheinungen im Stoffwechsel der Herbivoren nicht als Grundlage für die Beurteilung und die Forderungen bezüglich des Stoffwechsels beim Menschen übernehmen darf.

Der endogene N-Anteil ist der Rest vom Gesamtstickstoff des Harns, der nach Abzug des Harnstoff- und Ammoniak-N-Anteils übrig bleibt, und enthält den Purinbasen-, Kreatin-, Kreatinin-, Aminosäure- und unbekannten Rest-N. Da die Versuchsnahrung mit Ausnahme der Fleischperiode purinfrei war, dürfen wir den nach Abzug von Harnstoff- und Ammoniak-N verbleibenden Rest als endogen gebildet ansehen. Seine absolute Grösse im Harn erfährt während der Dauer des Versuches eine geringfügige, aber wahrnehmbare Senkung, die auf eine Erniedrigung des Harnsäure-N-Anteils zurückzuführen ist, wie wir durch einzelne Harnsäurebestimmungen im Urin feststellen konnten. Diese Senkung ist in der ersten bzw. auch noch zum Teil in der zweiten Periode des Versuchs stärker als in den folgenden[1]). Eine Aenderung in der Gleichmässigkeit

1) Bei Biehler finden wir den niedrigsten Wert für endogenen N-Anteil. Dies dürfte genau wie sein niedriges Neutralisationsvermögen im Harn eine individuelle Erscheinung sein.

des Ausscheidungsverlaufes macht bei Legène Periode 5α und bei Jansen Periode 3. Bei letzterem erklärt sich der Anstieg aus dem Puringehalt der Fleischnahrung, bei ersterem aus einer Zersetzung des körpereigenen Eiweisses infolge ungenügender Nahrungsaufnahme (vgl. S. 225). Der Senkungsverlauf des endogenen N steht in keinem Verhältnis zu der Erniedrigung des Gesamt- und Harnstoff-N. Während die Ausscheidungskurven der beiden letzteren einen ziemlich steil abfallenden, parallelen Verlauf nehmen, verläuft diejenige des ersteren ziemlich horizontal und gradlinig (vgl. Kurve 2), das heisst: Mit der Veränderung purinfreier Eiweisszufuhr ändert sich im Harn die Harnstoffausscheidung, mit der Aenderung des Säuregehalts der Nahrung die Ammoniakausfuhr, beide als „**exogene**" Anteile des Gesamtstickstoff-Umsatzes, in gleichsinniger Richtung, während der „**endogene**" Stickstoffanteil im Harn in beiden Fällen völlig unbeeinflusst bleibt.

Dieses Gesetz gilt nur für die absoluten Werte. Da kein Parallelismus in der Ausscheidung von Gesamt-N und seinem „endogenen Anteil" besteht, so bleibt in dem Quotienten $\frac{\text{endogener N}}{\text{Gesamt-N}}$ der Zähler wenig verändert, während der Nenner kleiner wird, d. h. der Bruch wird grösser. Mit anderen Worten steigt der prozentuale Anteil des endogenen Stickstoffs bei allen Versuchspersonen bis auf Werte von 33 pCt. Dieser Anstieg erfolgt auf Kosten des prozentualen Harnstoffanteils, der auf einige 60 pCt. sinkt. Röse und Berg heben diese Erscheinung besonders hervor und erklären sie als Folge säurereicher Nahrung, welche eine unvollkommene Oxydation des eingeführten Eiweisses im Organismus zur Folge hat, so dass nur 50 pCt. des Harnstickstoffs in vollkommen oxydierter Form als Harnstoff erscheint[1]) und der Rest „nicht oxydierter Stickstoffformen" sls Zeichen pathologischer Vorgänge im Organismus aufzufassen ist[2]). Wir bemerken dazu:

1. dass wir dasselbe Prozentverhältnis der N-Verteilung im Harn bei basenreicher Kost beobachteten, bei welcher doch die Eiweisskörper nach Röse und Berg beinahe vollkommen oxydiert werden,

2. dass man die Steigerung der relativen Werte für endogenen Stickstoff gar nicht auf eine absolute Vermehrung „nicht oxydierter Stickstoffformen" im Harn beziehen und somit gar nicht als ein Zeichen einer fortschreitenden unvollkommenen Oxydation von Eiweisskörpern auffassen darf.

1) Es ist nicht einmal angängig, den Harnstoff als das Produkt einer direkten Oxydation von Eiweisskörpern im Organismus anzusprechen, da er doch im Körper synthetisiert wird.

2) Die beiden Autoren betrachten nach alter Anschauung z. B. die Harnsäure als Zwischenprodukt der Eiweissoxydation im Körper und zählen sie mit zu den „nicht oxydierten Stickstoffformen", was den neueren Lehren über Harnsäurebildung im Organismus widerspricht.

Nur die absolute Grösse des endogenen N-Anteils erlaubt eindeutige Schlüsse. Da diese aber, wie schon oben bemerkt, unter bestimmten, hier gegebenen Bedingungen konstant ist, sind die anders gestalteten Schlussfolgerungen aus den relativen Werten nicht zutreffend.

Vergleichen wir die relativen Werte der Harnstickstoffkomponenten untereinander, so sehen wir regelmässig ein Absinken des Harnstoff-N zum weitaus grössten Teil zugunsten einer Steigerung des endogenen N und weniger zugunsten einer solchen des Ammoniak-N. Dagegen beobachten wir in der Säureperiode vorwiegend eine deutliche Steigerung des Ammoniak-N auf Kosten einer Senkung des Harnstoff-N, was eine Bestätigung der längst bekannten Tatsache ist, dass die Ammoniakbildung auf Kosten der Harnstoffbildung stattfindet. Bei der vermehrten Ammoniakproduktion sinkt indessen auch der relative Wert des endogenen Anteils gegenüber der vorausgegangenen und der nachfolgenden Periode ein wenig ab. Dies lässt die Vermutung zu, dass bei der Ammoniakbildung ausser dem Harnstoffstickstoff auch der endogene N-Anteil in geringem Umfange mitbeteiligt ist. Aus dieser Mitbeteiligung des endogenen N-Anteils lässt sich auch die Erscheinung erklären, dass der menschliche Harn, selbst im alkalischen Zustande, immer Ammoniak enthält.

III. Zur Frage des Stickstoffminimums.

Die vorliegenden Versuche sind an denselben Personen bei längerer Dauer und bei einer gemischten Kost ausgeführt worden und ermöglichen deshalb einen Einblick in die Vorgänge des Stickstoffumsatzes. Bei unseren ersten beiden Versuchspersonen haben wir zwecks Erreichung des niedrigsten N-Gleichgewichtszustandes absichtlich eine sechswöchige Einstellungsperiode mit allmählich niedriger werdender N-Zufuhr gewählt, um alle Säureschlacken aus dem Organismus zu entfernen, was längere Zeit in Anspruch nimmt. Zur Einstellung auf einen minimalen N-Umsatz bei gleichzeitig bestehendem N-Gleichgewichtszustand genügten jedoch bei einer unserer Versuchspersonen (Biehler) 6 Tage. Wir können also auf Grund dieses Versuchsergebnisses und der in der Literatur niedergelegten Tatsachen der Meinung von Röse und Berg nicht beipflichten, dass es zur Einstellung auf das Minimum einer wochen- oder monatelangen Vorperiode bedarf, „damit derartige im Organismus zurückgestaute, unverbrannte stickstoffhaltige Produkte zur Ausscheidung kommen. Sonst würden diese Stoffe beim Versuch mit geringer Stickstoffzufuhr mit ausgeschieden werden, wodurch ein Mehrverbrauch und dadurch ein Mehrbedarf an Stickstoff vorgetäuscht wird.“ Wir sehen in unseren Versuchen im Falle Jansen während der Hauptperiode, die sich an eine kurze Vorperiode anschloss, keine solche Mehrausscheidung von Stickstoff, sofern sie nicht aus anderen Gründen bewirkt worden ist.

Wir sind bei unseren Versuchen über den Einfluss der sauren und basischen Kost auf den Eiweissumsatz vom Eiweissminimum ausgegangen,

ähnlich wie auch Graham und Poulton (13) in einer früheren Arbeit aus unserer Klinik beim Studium des Fieberstoffwechsels vorgegangen waren. Da unter dem Namen des Eiweissminimums im Lauf der Zeit sehr verschiedene Dinge verstanden wurden, so ist es wohl zweckmässig, diesen Begriff kurz zu besprechen. Man hatte darunter ursprünglich denjenigen Eiweissumsatz verstanden, welcher bei absolutem Hunger nach mehreren Tagen erreicht wird. Er beträgt bei gesunden Männern vom Durchschnittsgewicht 7—8 g Stickstoff pro Tag. Dieser Eiweissumsatz im Hunger entspricht aber nicht dem wirklichen Minimum, denn bei reichlicher Zufuhr stickstofffreier Nahrung lässt sich der Eiweissumsatz und damit die Stickstoffausscheidung bedeutend tiefer herunterdrücken, als bei totaler Inanition. Es ist aber notwendig, hier zwei Begriffe zu unterscheiden:

1. Man kann untersuchen, bei welcher niedrigsten Eiweisszufuhr eben noch Stickstoffgleichgewicht erreicht werden kann. Wir haben diesen Zustand bisher in vorliegender Arbeit als minimales Stickstoffgleichgewicht bezeichnet, da unsere Versuche einen solchen Fall darstellen. Die für das minimale N-Gleichgewicht notwendige Stickstoffmenge beträgt pro Körperkilogramm bei Jansen (mit 67,4 kg Körpergewicht) 0,08 g N = 0,50 g Eiweiss; bei Legène (mit 59 kg Körpergewicht) 0,082 g N = 0,51 g Eiweiss; bei Huber (mit 57,5 kg Körpergewicht) 0,084 g N = 0,53 g Eiweiss; bei Biehler (mit 51,5 kg Körpergewicht) 0,094 g N = 0,59 g Eiweiss. Diese Verschiedenheit des Eiweissbedarfes pro Körperkilogramm erklärt sich aus der Erfahrungstatsache, dass mit einer Abnahme der Masse des Organismus sein Umsatz und somit auch sein Bedarf an Eiweiss und Energie für die Gewichtseinheit ansteigt.

2. Man kann untersuchen, wie tief die Stickstoffausscheidung heruntergedrückt werden kann, wenn man bei abundanter Kalorienzufuhr das Eiweiss so gut wie ganz aus der Nahrung ausschaltet, d. h. wenn man es auf jenes Minimum beschränkt, das eben auch einer sogen. eiweissfreien Kost unvermeidlich anhängt. Bei diesem letzteren Verfahren verzichtet man darauf, ein Stickstoffgleichgewicht zu erreichen. Dieses Stickstoffminimum, welches bei einer im praktischen Sinne eiweissfreien, aber sehr kalorienreichen Kost erreicht werden kann, wurde von Rubner als Ausnutzungsquote bezeichnet. Nach den Untersuchungen von Sivèn (44), welche auch von Thomas (47) und von Graham und Poulton (13) in unserem Laboratorium bestätigt worden sind, kann das Stickstoffminimum bei gesunden Männern vom Durchschnittsgewicht auf ungefähr 3,0 bis 2,5 g Stickstoff pro Tag heruntergedrückt werden. Solche niedrigen Werte für die Stickstoffausscheidung im Harn finden wir bei Legène am 44., 54. und 56. Versuchstage in Höhe von 2,6, 2,56 und 2,63 g N, bei Huber am 53. und 55. Versuchstage in Höhe von 2,72 und 2,7 g N pro Tag. Beide Versuchspersonen befinden sich dabei wie im Versuch Sivèn im Stickstoffgleichgewichtszustand.

Allgemein lässt sich auf Grund unserer und einiger in der Literatur niedergelegten Versuchsergebnisse zusammenfassend sagen, dass der menschliche Organismus von 70 kg Körpergewicht bei ausreichender Energiezufuhr und gemischter Kartoffelkost zur Erhaltung seines minimalen Stickstoffgleichgewichts einen kleinsten Eiweissbedarf von 0,5 g Eiweiss oder von 0,08 g Stickstoff pro Körperkilogramm nötig hat.

Diese Zahlen sind keine absoluten Grössen, wie aus den einschränkenden Bedingungen, mit denen sie aufgestellt sind, auch ersichtlich ist. Es gibt eben nicht nur ein Eiweissminimum. Verschiedene Faktoren, von denen wir nur die beiden wichtigsten kurz besprechen wollen, üben einen bestimmenden Einfluss aus, und eben nach der jeweiligen Kombination dieser Faktoren erhält man viele Eiweissminima.

Aus den Untersuchungen von Michaud (34), Zisterer (57), E. Voit (49), Thomas (48), Frank und Schittenhelm (10) geht hervor, dass die Zersetzungsgrösse für Eiweiss im Organismus mit den verschiedenen Eiweisssorten einem gewissen Wechsel unterworfen ist. Diese differente Zersetzungsgrösse erklärt sich, abgesehen von der Konzentrationsveränderung, mit welcher das Eiweiss jeweilig verfüttert wird [Frank und Schittenhelm (10), v. Hösslin und Lesser (17)], hauptsächlich aus den verschiedenen Nährwerten der Proteinkörper, wie die Untersuchungen von Röhmann (42), Willcock und Hopkins (55) an weissen Mäusen, von Falta und Nöggerath (7), Osborne und Mendel (40) an weissen Ratten in neuerer Zeit übereinstimmend ergeben hat. Nach diesen Autoren ist die Verschiedenartigkeit des Nährwertes von der chemischen Konstitution des Eiweissmoleküls in gewissem Grade abhängig und beruht in der Abwesenheit bzw. Anwesenheit und der davon abhängigen variabeln Gruppierung von Aminosäuren. Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, auf die Einzelheiten dieser sehr interessanten Untersuchungsergebnisse einzugehen[1]). Aus der Verschiedenartigkeit der chemischen Konstitution und der damit zusammenhängenden variablen Zersetzungsgrösse der Eiweisskörper im Organismus müssen wir die Steigerung der Harnstickstoffausscheidung erklären, die wir beim Uebergang von der Kartoffelmischkost zur Hafer- bzw. Fleischmischkost beobachten können. Dieses umsomehr, als der Säuregehalt der Nahrung nachweislich keinen steigernden Einfluss auf die Eiweisszersetzung gehabt hat.

Wir haben die Harnstickstoffausscheidung pro Körperkilogramm berechnet und in Tabelle 9 für die verschiedenen Kostformen und für die verschiedenen Versuchspersonen zusammengestellt. Die oben genannte Steigerung des Stickstoffumsatzes (exkl. Kot-N) bei den verschiedenen Kostformen tritt beim Vergleich der verschiedenen Zahlen deutlich hervor.

---

1) Vgl. hierzu die Literatur bei Franz Hofmeister (18).

Tabelle 9.

Periode	N-Umsatz in Grammen pro Körperkilo (exkl. Kot-N)			
	Legène	Huber	Biehler	Jansen
Kartoffel . .	0,066	0,059	0,069	0,075
Hafer	0,069	0,063	0,078	0,075
Fleisch . . .	—	—	—	0,080

Es ist auffallend, dass die Eiweissqualität einen so geringfügigen Einfluss auf den N-Umsatz hat. Mit der Kartoffelnahrung haben wir den minimalen N-Gleichgewichtszustand erzielt. Nach den Versuchen von Michaud (34) hätte man erwarten sollen, dass man sich von diesem umsomehr entfernt, „als man ein in seiner chemischen Konstitution differentes Eiweiss gibt“. Dagegen lehren die Untersuchungen von Abderhalden (2) und seiner Schule, dass arteigenes Eiweiss dem artfremden gegenüber nicht überlegen ist. Unsere Versuchsergebnisse bestätigen diese letztere Auffassung, insofern wir mit artfremdem Kartoffeleiweiss dem minimalen N-Gleichgewichtszustand am nächsten kamen. Der Unterschied der chemischen Konstitution im Eiweissmolekül der Kartoffel gegenüber dem animalischen Eiweiss ist gross. Der Kartoffelstickstoff entstammt nur zum Teil eigentlichen Eiweisskörpern, etwa 45—50 pCt. gehören Aminosäuren an, von denen die Kartoffel Asparagin, Leucin, Thyrosin, Arginin, Lysin, Histidin, Hypoxanthin und Trigonellin enthält. Aus den Arbeiten Löwi's (31) und Abderhalden's (2) wissen wir, dass der Körper seinen N-Bedarf aus pankreasverdauten Eiweissprodukten bzw. aus Aminosäuren und deren Gemischen völlig decken kann. Der N-Bedarf des Körpers ist aber in solchen Fällen immer höher, als wenn man z. B. natives Eiweiss gibt. Aus dieser Erscheinung und daraus, dass wir uns gerade mit der Kartoffelnahrung als einem an Aminosäuren reichen Produkt dem minimalen N-Gleichgewicht des Organismus am meisten genähert haben, müssen wir schliessen, dass der Stickstoff in der Kartoffel zu solchen Aminogruppen optimal gelagert ist, wie sie der Organismus gerade am besten brauchen kann. Die chemische Konstitution der N-haltigen Substanzen in den Haferflocken scheint also trotz ihres höheren Eiweissgehaltes für den Stickstoffbedarf des Organismus weniger günstig zu sein, weil er einen geringfügigen Mehrbedarf an Stickstoff bei dieser Nahrung hat. Mit diesem Befunde decken sich die Untersuchungsergebnisse von Thomas (47), nach denen die „biologische Wertigkeit“ der N-Substanzen dem Reineiweissgehalt der betr. Nahrungsmittel nicht parallel geht. Nach seinen Berechnungen ist z. B. die biologische Wertigkeit des eiweissreichen Weizenmehls (als Typ einer Zerealie) nur halb so gross, wie diejenige der eiweissarmen Kartoffel, d. h. von 100 Teilen zerstörten Körper-N werden nur 39,56 Teile N durch den Weizenstickstoff, dagegen 78,57 Teile N durch den Kartoffelstickstoff ersetzt. So können wir es auch erklären, dass wir bei Ueber-

gang von Kartoffel- auf Hafermischkost eine Zunahme des N-Umsatzes beobachten. Dieser schlechteren biologischen Verwertbarkeit der N-Substanzen in den Zerealien haben Röse und Berg keine Beachtung geschenkt, sondern den höheren N-Bedarf des Körpers bei Verfütterung von Zerealien nur durch ihren höheren Gehalt an anorganischen Säuren erklärt. Es ist nun dringend an der Zeit, den einmal erkannten hohen biologischen Wert der N-Substanzen der Kartoffel auch durch qualitative Untersuchungen in Form von chemischen und auch Stoffwechselversuchen zu ergründen, umsomehr, da die Kartoffel die Hauptstütze unserer künftigen Ernährung ist und bleiben wird.

Wie nun oben schon bemerkt wurde, lassen sich die niedrigen Werte der N-Ausscheidung von 3 bis 2,5 g jedoch nur erreichen, wenn eine abundante Menge von stickstofffreier Nahrung gegeben wird. Und zwar hat schon C. Voit darauf hingewiesen, dass die Kohlehydrate als Eiweisssparer viel wirksamer sind als die Fette. Diese Tatsache ist dann auch von der Noorden'schen Schule und allen anderen Nachuntersuchern bestätigt worden. Thomas, also die Rubner'sche Schule, formuliert diese Erfahrung dahin, dass in der Kost ein bestimmter Teil des Kaloriengehalts in der Form von Eiweiss gegeben werden muss, damit der Abnützungsquotient erreicht werden kann. Es ist also nicht der abundante Kaloriengehalt an sich, welcher das Eiweissminimum erreichen lässt, sondern es ist dazu ein Ueberschuss an Kohlehydraten unbedingt notwendig. Diese Tatsache tritt auch in unseren Versuchen bei Legène in den Perioden 5α und 7 in Erscheinung.

In Periode 5α wurde, wie schon bemerkt, wegen Verdauungsbeschwerden eine kleinere, nicht näher bestimmte Menge von Kohlehydraten verabreicht. Diese Periode soll wegen etwaiger Einflüsse der Verdauungsstörung auf den N-Umsatz bei unserer Betrachtung ausscheiden. In Periode 7 dagegen wurde am 57., 60. und 62. Versuchstage der Zucker um je 15, 20 und 30 g reduziert, indem Legène ihn aus äusseren Gründen nicht ass. Da er sich im minimalen N-Gleichgewicht befand, verrät sich dieser geringfügige Kohlehydratausfall sofort durch eine deutliche Steigerung der N-Ausscheidung auf 4,14, 4,25 und 5,01 g N pro Tag gegenüber 3,37 g N im Mittel der vorausgegangenen Periode, in deren Folge ein Bilanzausschlag nach der negativen Richtung eintritt (± 0 gegenüber + 0,19 in der vorausgegangenen Periode 6). Diese kleine Senkung an Kohlehydratzufuhr hat also einen Mehrbedarf des Organismus an Stickstoff bewirkt.

Wie oben bemerkt, musste der Versuch bei drei unserer Versuchspersonen wegen plötzlich auftretender hochfieberhafter Influenza unterbrochen werden. Bei Huber gelang es, während dreier Fiebertage die früher besprochene Kartoffelmischkost beizubehalten. Die Harnstickstoffausscheidung schnellte trotzdem von dem bisherigen Werte = 3,65 g pro Tag auf 5,2 am ersten Fiebertage, auf 5,5 am zweiten Fiebertage

und auf 6,0 am dritten Fiebertage in die Höhe. Wie bei Legène auf Grund des erniedrigten Kohlehydratangebotes sehen wir hier auf Grund des Mehrverbrauchs an Kohlehydraten infolge des Fiebers die Eiweisszersetzung im Organismus ansteigen. Dies tritt deshalb umso deutlicher in die Erscheinung, weil die Abnutzungsquote des Körpers an Eiweiss gerade gedeckt ist. Wir müssen aus dieser feinsten Veränderung des N-Umsatzes auf schon normalerweise vorhandene Wechselbeziehungen prinzipieller Natur zwischen dem Eiweissumsatz und demjenigen der Kohlehydrate schliessen. Diese kennen wir aus der Pathologie des schweren Diabetes, welche lehrt, dass bei kohlehydratfreier Nahrung die Stickstoff- und die Zuckerausscheidung im Harn nach derselben Richtung hin erfolgen. Diese Lehre besagt also, dass im intermediären Stoffwechsel aus dem Eiweiss Zucker gebildet werden kann, und zwar bis zu ungefähr 64 pCt. C. Voit hat sich ursprünglich vorgestellt, dass im Eiweissmolekül ein grosser Kohlehydratkomplex vorgebildet sei, und dieser Anschauung huldigt auch noch Pavy (41). Nachdem aber die Eiweisschemie nachgewiesen hat, dass nur in gewissen, besonderen Proteinarten kleine Mengen von präformierten Kohlehydraten enthalten sind, und dass gewisse Eiweisskörper, z. B. das Kasein, vollständig frei von kohlehydratartigen Bestandteilen sind, und nachdem es gelungen war, das Eiweissmolekül so gut wie vollständig in Aminosäuren aufzuspalten, konnte diese ältere Anschauung nicht mehr aufrecht gehalten werden. Man war gezwungen anzunehmen, dass die Aminosäuren selbst, also die einzelnen Bausteine des Eiweisses, eine Umwandlung in Zucker erfahren können. Nachweislich wird beim Umsatz der Aminosäuren zuerst die Aminogruppe herausgebrochen und als Harnstoff eliminiert. Der übrig gebliebene stickstofffreie Rest muss dann unter Umständen eine Umwandlung oder Synthese zu Zucker erfahren. Zahlreiche Arbeiten der neueren Zeit, besonders die von Embden (6), Lusk (32) und Janney (24), deren Einzelbesprechungen nicht im Rahmen dieser Ausführungen liegen, haben nun die Bildung von Zucker aus bestimmten, sogen. glykogenetischen Aminosäuren in quantitativer Beziehung nachgewiesen.

Wie jeder pathologische Stoffwechselvorgang niemals eine völlige Umkehrung, sondern nur eine Abart des physiologischen Geschehens ist, die vielfach auf einer Regulationsstörung im Ablauf des normalen Stoffwechselvorganges beruht, so dürfen wir auch die Zuckerbildung aus Eiweiss im Diabetes nicht als eine völlige, nur dieser Krankheit zukommende Umstimmung des Stoffwechsels ansprechen, sondern vielmehr als die Steigerung eines schon bestehenden normalen Vorganges, der dadurch erst in die Erscheinung tritt. Hier liegt der Berührungspunkt unserer oben geschilderten Beobachtung, dass schon normalerweise die Oxydation des nach Abspaltung der Aminogruppen übrig bleibenden Restes der Aminosäuren über Zucker gehen kann, und dieses immer dann der Fall ist, wenn aus irgend einem Grunde ein grosses Bedürfnis

nach Zucker im Körper vorliegt. Dies ist im Fieber der Fall. Denn im Fieber sind der Blutzuckergehalt und der respiratorische Quotient erhöht, der Glykogenverbrauch ist ausserordentlich hoch, und dabei besteht höherer N-Umsatz. Ist in solchen Fällen erhöhten Zuckerbedarfs im Organismus die Zufuhr an Kohlehydraten in der Nahrung ungenügend, so muss eine sehr reichliche Zuckerbildung aus Eiweiss stattfinden. Denn der Zuckergehalt des Blutes schwankt nur innerhalb sehr geringer Grenzen und wird durch einen feinen Regulationsmechanismus stets aufrecht erhalten. Ist im Fieber, wie z. B. in unserem Versuch bei Huber, die Eiweisszufuhr gering, so wird der starke Zuckerbedarf des Organismus eine Einschmelzung von Körpereiweiss zur Folge haben, um sich die nötige Zuckerquelle zu erschliessen. Also wird Eiweiss umgesetzt wegen hohen Zuckerverbrauchs. Wir sind uns klar, dass diese Erklärung nur hypothetische Bedeutung hat, wir werden aber in dieser Auffassung noch durch andere dahin gehörige Erscheinungen der Stoffwechselphysiologie bestärkt.

Aus den Untersuchungen von Cathcart (5), Landergren (28), Forssner (9), A. und M. Krogh (27), Thomas (47), Zeller (56) und auch von Röse und Berg sehen wir einen bedeutenden Anstieg des N-Umsatzes bei kalorienreicher reiner Eiweiss-Fett-Kost, oder wenn der Fettgehalt der Nahrung isodynam 75—90 pCt. der Gesamtkalorien übersteigt. Nach Zeller muss zur vollständigen Verbrennung des Fettes auf vier Teile Fett mindestens ein Teil Kohlehydrate kommen, anderenfalls der Eiweissbedarf rapid ansteigt. Diese Erscheinung könnte am besten in der Weise ihre Erklärung finden, dass das Fett nicht vollwertig imstande ist, die stofflichen Bedürfnisse des Körpers zu decken, und dass deshalb immer Eiweiss herangezogen werden muss zur Aufrechterhaltung des Zuckergehalts im Blut und damit in den Organen. Ein anderes Beispiel ist der Phloridzin-Diabetes, bei welchem der Zucker durch die Nieren abfliesst. Dadurch wird ein starker Nachschub von Zucker ins Blut erforderlich. Wenn nun in der Kost nicht genügend Kohlehydrate vorhanden sind, um diesen erhöhten Zuckerkonsum auszugleichen und die Glykogendepots wieder zu füllen, so muss eine stärkere Zuckerbildung aus Eiweiss herangezogen werden, um den Blutzuckergehalt auf seiner konstanten Höhe zu halten. Eiweiss dient somit in diesen Fällen als Zuckerquelle. Sobald in solchen Fällen genügend Kohlehydrate in der Nahrung gegeben werden, wird dieser Zwang zur Zuckerbildung in Wegfall kommen und der Zucker wird somit seine Rolle als Eiweisssparer erfüllen. Wird dem Körper so viel Kohlehydrat zugeführt, dass nicht nur sein Bedarf an Brennwert, sondern auch das spezielle Bedürfnis an Zucker reichlich gedeckt ist, so wird der Eiweissumsatz auf jenes Mass reduziert, welches dem Bedürfnis des Körpers an stickstoffhaltigen Bausteinen genügt, und dieses ist das eigentliche Stickstoffminimum. Wenn wir demnach mit Landergren einer Zuckerbildung aus

Eiweiss das Wort sprechen, so ist es immerhin zweifelhaft, ob die Umwandlung des stickstofffreien Restes der glykogenetischen Aminosäuren in Zucker der obligate Weg ist, der immer beschritten werden muss. Vielmehr weisen manche Tatsachen, z. B. die Bildung der Oxybuttersäure und auch der Homogentisinsäure, darauf hin, dass der weitere Abbau des stickstofffreien Teiles der Aminosäuren auch auf anderem Wege als auf demjenigen über den Zucker erfolgen kann.

Es ist also wahrscheinlicher, dass die Bildung von Zucker aus Eiweiss nicht der ausschliessliche Weg des Abbaus des stickstofffreien Restes der Aminosäuren ist, sondern dass sie vielmehr **fakultativ** je nach den Bedürfnissen des Organismus nach Zucker in wechselndem Grade erfolgen kann.

Von diesem Gesichtspunkte sind schliesslich auch die Versuchsergebnisse von Röse und Berg bei Fleisch-Butter-Ernährung zu beurteilen, insofern der hohe N-Umsatz (17,88 g) sich aus dem vollständigen Mangel an Kohlehydraten erklärt, und das Eiweiss als Zuckerbildner in die Kohlehydratlücke einspringen musste.

Im schweren Diabetes scheint die Zuckerbildung aus Eiweiss maximal zu sein, und darauf weist auch das nahezu konstante Verhältnis von D : N hin. Aber auch bei gesunden Individuen muss eine unter Umständen reichliche Bildung von Zucker aus Eiweiss stattfinden. Denn das Blut enthält auch im vollkommenen Hunger, bei schwerer Unterernährung (Hungerödem) und überhaupt bei kohlehydratfreier Kost stets beträchtliche Mengen von Traubenzucker in der Höhe von etwa 80 bis 90 mg pro 100 ccm. Der Gehalt des Blutes an Zucker, der individuellen Schwankungen unterliegt, kann von verschiedenen Faktoren bestimmt werden:

1. von der Grösse der Kohlehydratzufuhr — bisweilen erhöht bei abundanter Kohlehydraternährung [Welz (54), I. Bang (3)].

2. vor allem von der Grösse des Verbrauchs im Körper — erhöht im Fieber [Hollinger (19)], vorübergehend erniedrigt nach schwerer Arbeit [Weilandt (53)] oder nach schwerer Arbeit bald erhöht, bald erniedrigt [Lichtwitz (30)].

3. von dem Regulationsmechanismus — erhöht beim Diabetes, erniedrigt bei Addison'scher Krankheit.

Zugunsten der fakultativen Zuckerbildung aus Eiweiss sprechen die Versuchsergebnisse von Moraczewski (35), der bei nicht ausreichender Ernährung eine dauernde Hebung des Blutzuckerspiegels bei Eiweiss- und besonders Gelatinefütterung beobachtete (bei letzterer Erhöhung bis auf den doppelten Wert), wogegen die Kohlehydratzulage nur eine vorübergehende Steigerung bewirkte. Bei Ueberernährung tritt ebenfalls diese Hebung des Blutzuckergehalts nach Eiweiss-Gelatinefütterung in kleinerem Ausmasse ein, wogegen sie bei Kohlehydratzulage völlig fehlt. In demselben Sinne sind die Mitteilungen von A. und M. Krogh (27)

zu deuten, die bei abundanter Eiweisszufuhr (531 bzw. 493 g pro Tag) bei Eskimos eine Steigerung des respiratorischen Quotienten bis auf 1 beobachten konnten. Die Untersuchungsbefunde von Wels (54) sowie Jakobsen (22) widersprechen denen von Moraczewski (35), insofern sie den Anstieg des Blutzuckergehalts bei Eiweissfütterung nicht beobachten konnten. Indessen lassen sich diese Versuche der betreffenden Autoren nicht miteinander vergleichen. Die Frage der Blutzuckersteigerung nach Eiweissfütterung, die von grundsätzlicher Bedeutung für die fakultative Zuckerbildung aus Eiweiss ist, muss durch erneute Untersuchungen einer weiteren Klärung vorbehalten bleiben. Wir beobachten ferner eine erstaunliche Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels bei extremster Unterernährung, wie z. B. beim Oesophaguskarzinom [O. Neubauer[1])] und beim Hungerödem, selbst in Fällen, in denen ein völliger Schwund der Glykogen- und Fettreserven des Körpers histologisch nachweisbar war [Jansen (25)]. In solchen Fällen kann der Körper sein Bedürfnis nach Zucker nicht nur aus der geringen Kohlehydratzufuhr gedeckt haben, sondern muss auch Eiweiss (stets negative N-Bilanz!) zur Zuckerbildung mit herangezogen haben. Reichen diese Nährsubstanzen nicht mehr aus, so kommt es zur Senkung des Blutzuckerspiegels auf jene mitgeteilten extrem niedrigen Werte von 34 Milligrammprozent im Blutserum.

Schluss.

Diese Hypothese von der fakultativen Zuckerbildung aus Eiweiss dürfte wohl imstande sein, die Sparwirkung der Kohlehydrate auf den Eiweissumsatz und die Steigerung des Eiweissumsatzes bei Kohlehydratentziehung zu deuten. Sie reicht aber nicht aus, um die krankhafte Erhöhung des Eiweissumsatzes im Fieber zu erklären. Denn im Fieber ist auch eine abundante Kohlehydratzufuhr nicht imstande, den Eiweissumsatz bis auf das an Gesunden beobachtete Minimum herabzudrücken bzw. das schon vorher bestandene minimale Stickstoffgleichgewicht aufrecht zu erhalten, wie in unserem Versuch der Fall Huber beweist. Hier müssen also noch andere Einflüsse auf den Eiweissstoffwechsel eine Rolle spielen.

Da bei einem grossen Teil der Bevölkerung infolge der unzulänglichen Kriegsernährung seit einiger Zeit ein Zustand der Unterernährung eingetreten ist, bei welchem abgesehen vom Fettverlust auch der Eiweissbestand des Organismus stark reduziert worden ist, muss bei dem Bestreben zur Hebung des Unterernährungszustandes durch Auffütterung in erster Linie die Sorge auf eine Steigerung der Eiweisszufuhr in der Nahrung gerichtet sein. Da unsere Ernährungsverhältnisse es uns voraussichtlich in der nächsten Zeit aus Mangel an dem hierfür notwendigen einheimischen Viehbestand und an Zahlungsmitteln für den Erwerb von

1) Mündliche Mitteilung.

ausländischem Vieh noch nicht gestatten, den Eiweissreichtum in der Nahrung früherer Zeiten zu erreichen, werden wir darauf bedacht sein müssen, weitere Eiweissverluste des Organismus zu vermeiden. Dies ist durch einen reichlichen Kohlehydratgehalt der Nahrung zu ermöglichen. Der Säure- oder Basencharakter in dem Mineralgehalt der Nahrung ist dabei praktisch ohne Einfluss oder nur von verschwindend geringem Einfluss auf die Eiweissbilanz und somit auf die Energiebilanz des Körpers, wie unsere Versuche dargetan haben.

Zusammenfassung.

1. Es gelingt nach einer absichtlich länger ausgedehnten Einstellungsdauer von etwa 6 Wochen und auch schon nach 5 Tagen mit einer Kartoffelmischkost den minimalen Stickstoff-Gleichgewichtszustand mit **4,86** g Stickstoff bzw. **30,0** g Eiweiss in der Nahrung bei Individuen von 60 kg zu erreichen. Das entspricht ganz allgemein einem ungefähren Bedarf pro Körperkilogramm von **0,08** g Stickstoff oder **0,5** g Eiweiss.

2. Eine Zulage anorganischer Säuren zu der Kartoffelmischkost als Standardnahrung bis zur Ueberneutralisation ihrer alkalischen Reaktion übt keinen steigernden Einfluss auf die Harnstickstoffausscheidung aus, dagegen bewirkt sie eine Vermehrung des Kotstickstoffs infolge der Säurereizwirkung auf die Darmsekretion. Daraus resultiert ein höherer Stickstoffumsatz des Körpers in sehr mässigen Grenzen.

3. Die Verschiedenartigkeit von Eiweisskörpern vegetabilischer Natur, wie z. B. Hafer, als auch animalischer Natur, wie z. B. Rindfleisch, übt gegenüber einer Standardkost aus vorwiegend Kartoffeln einen steigernden Einfluss auf den Stickstoffumsatz aus, der aber nur so geringen Grades ist, dass er praktisch für die Frage des Eiweissumsatzes und für die Grösse des Eiweissbedarfs des Körpers nicht wesentlich in Betracht kommt. Die geringfügige Steigerung des Stickstoffumsatzes beruht in diesen Fällen auf der Verschiedenheit der chemischen Konstitution des Eiweissmoleküls.

4. Man kommt mit dem Kartoffelstickstoff dem minimalen Stickstoffgleichgewicht beim Menschen am nächsten.

5. Man bedarf beim Uebergang von einer sauren zu alkalischer Nahrungsform eines längeren Zeitraumes bis zu vier Wochen, um die retinierte Säure aus dem Körper auszuschwemmen und einen Säure-Basen-Gleichgewichtszustand herzustellen. Die Erzeugung eines alkalischen Harns gelingt vollständig auf dem Wege der Nahrungsänderung. Beim Uebergang von alkalischer zu saurer Kost ist dieser Gleichgewichtszustand im Gegensatz zu der vorhergegangenen langsam erfolgten Einstellung sofort wieder gestört, indem die Säureausscheidung im selben Augenblick der Säurezufuhr einsetzt.

6. Die Einstellungsdauer auf das minimale Stickstoffgleichgewicht ist kürzer als diejenige auf das Säure-Basen-Gleichgewicht. Beide sind von einander unabhängig.

7. Mit der Veränderung purinfreier Eiweisszufuhr ändert sich im Harn die Harnstoffausscheidung, mit der Aenderung des Säuregehaltes der Nahrung die Ammoniakausfuhr, beide als „exogene" Anteile des Gesamtstickstoffumsatzes, in gleichsinniger Richtung, während der „endogene" Stickstoffanteil im Harn in beiden Fällen unbeeinflusst bleibt.

8. Die Bildung von Zucker aus Eiweiss erfolgt wahrscheinlich schon normalerweise fakultativ je nach den Bedürfnissen des Organismus nach Zucker.

Literaturverzeichnis.

1) Berg, R., Die Nähr- und Genussmittel. Dresden 1913. — Derselbe, Die Bewertung der Säureverteilung im Harn. Münch. med. Wochenschr. Nr. 23. 1914. — Derselbe, Volksernährung im Krieg. Bl. f. biol. Med. Sept. 1917. — Röse, C., Eiweissüberfütterung und Basenunterernährung. Oesterr.-ungar. Vierteljahrsschr. — Röse und Berg, Ueber die Abhängigkeit des Eiweissbedarfs vom Mineralstoffwechsel. Münch. med. Wochenschr. Nr. 37. 1918. — 2) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 96. S. 1. 1915/16. — 3) Bang, I., Der Blutzucker. Wiesbaden 1913. — 4) Brugsch, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 1. S. 419. 1905. — 5) Cathcart, Journ. of physiol. Vol. 39. p. 311. — 6) Embden u. a., Hofmeister's Beitr. H. 5, 6, 7. 1914/15. — 7) Falta und Nöggerath, Hofmeister's Beitr. H. 7. S. 313. 1906. — 8) Follin, zit. nach Vozárik. — 9) Forssner, Skand. Arch. Physiol. Bd. 32. S. 386. — 10) Frank und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 70. S. 99. — 11) Freund, O. u. E., Wiener klin. Rundschau. Nr. 69. 1901. — 12) Friedenthal, Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin. 8. 5. 1913. Arch. f. Physiol. 1903. — 13) Graham and Poulton, The Quart. journ. of med. Vol. 6. p. 82. 1912. — 14) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. Bd. 47. S. 403. 1912. — 15) Derselbe, Biochem. Zeitschr. Bd. 74. S. 18. 1916. — 16) Henderson, Ergebn. d. Physiol. Bd. 8. S. 254. 1909. — 17) v. Hösslin und Lesser, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 73. S. 345. 1911. — 18) Hofmeister, Ueber qualitativ unzureichende Ernährung. Wiesbaden 1918, Bergmann. — 19) Hollinger, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 92. S. 217. 1908. — 20) Horner, Biochem. Zeitschr. Bd. 2. S. 428. 1906/07. — 21) de Jager, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 24. S. 303. 1898. — 22) Jakobsen, Biochem. Zeitschr. Bd. 56. S. 471. 1913. — 23) Janney, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 76. H. 2/3. 1912. — 24) Derselbe, Journ. of biol. chem. Nr. 20, 22, 23. 1915. — 25) Jansen, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 124. S. 1. 1917. — 26) Derselbe, Münch. med. Wochenschr. Nr. 34. S. 925. 1918. — 27) Krogh, A. u. M., Meddelelser om Gronland. Bd. 51. 1913. — 28) Landergren, Skand. Arch. Physiol. Bd. 14. S. 119. 1903. — 29) Lépinois, zit. nach Vozárik. — 30) Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 22. 1914. — 31) Löwi, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 48. S. 304. — 32) Lusk, Ergebn. d. Physiol. Bd. 12. S. 315. 1912. — 33) Michaelis, Die Wasserstoff-Ionen-Konzentration. Berlin 1914, Julius Springer. S. 94 u. 98. — 34) Michaud, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 59. S. 405. 1909. — 35) v. Moraczewski, Biochem. Zeitschr. Bd. 71. S. 268. 1915. — 36) Moritz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 80. S. 409. 1904. — 37) Münzer u. a., Biochem. Zeitschr. Bd. 71. S. 255. 1915. — 38) Nägeli, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 30. S. 313. 1900. — 39) Neumeister, Lehrbuch

d. physiol. Chemie. Bd. II. S. 225. 1898. — 40) Osborne und Mendel, Journ. of biol. chemistry. Vol. 22. S. 241. 1915. — 41) Pavy, On carbohydrate metabolism. London 1906. — 42) Röhmann, Biochem. Zeitschr. Bd. 64. S. 30. 1914. — 43) Salkowski, Virch. Arch. Bd. 53. 1871. Bd. 58. 1873. — 44) Sivèn, Skand. Arch. Physiol. Bd. 10. S. 91. 1900. Bd. 11. S. 308. 1901. — 45) Sörensen, Biochem. Zeitschr. Bd. 21. S. 131. 1909. — 46) Derselbe, Ergebn. d. Physiol. 1912. — 47) Thomas, Arch. f. Physiol. S. 249. 1910. Suppl. — 48) Derselbe, Arch. f. Physiol. S. 219. 1909. — 49) Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 53. S. 457. 1909. — 50) Vozárik, Pflüger's Arch. Bd. 111. S. 473. 1906. — 51) Walter, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 7. S. 148. 1877. — 52) Walpole, Biochem. Journ. Bd. 5. S. 207. 1910. — 53) Weilandt, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 92. S. 223. 1908. — 54) Welz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 73. S. 159. 1913. — 55) Willcock and Hopkins, Journ. of physiol. Bd. 35. S. 88. 1906. — 56) Zeller, Arch. f. Physiol. S. 213. 1914. — 57) Zisterer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 53. S. 157. 1909.

XVI.

Aus dem k. u. k. Garnisonsspital Nr. 2 in Wien (Kommandant: O.-St.-A. I. Kl. Dr. Bruno Drastich) und der Abteilung für innere Krankheiten (Chefarzt: St.-A. Doz. Dr. Walter Zweig).

Das Chinin und die Leukozyten.[1]

Von

Dr. J. Matko,

Aspiranten der Klinik: Hofrat Prof. N. v. Ortner.

(Mit 1 Abbildung und 8 Kurven im Text.)

Binz machte bereits im Jahre 1867 die aufsehenerregende Beobachtung, dass sich die Leukozyten dem Chinin gegenüber ähnlich wie die Infusorien und Amöben verhalten, indem sie in starken Verdünnungen des Chinins (1 : 20000) deutliche Verminderung der amöboiden Bewegung erfahren und in stärkeren Lösungen (wie 1 : 10000) fast augenblicklich grobgranuliertes Aussehen annehmen und rasch absterben. Die Beobachtungen von Binz und Scharenbroich am Mesenterium der Frösche lehrten weiterhin, dass Chinin die Eiterbildung hemmt und unter Umständen unterdrücken kann, weil die Leukozyten infolge Lähmung die Fähigkeit zum Auswandern aus den Gefässen verlieren.

Trotz der vielen Einwände, welche speziell von Köhler gegenüber den Angaben von Binz vorgebracht wurden, sind dessen Befunde von einer stattlichen Reihe von Autoren (Martin und Walter, Kerner, Engelmann, Appert und Arnold und endlich von Schuhmacher im Jahre 1894) nachgeprüft und bestätigt worden. Dabei fand noch Zahn, dass bei Fröschen mittelgrosse, nicht tödliche Dosen von Chinin deutliche Degeneration der Leukozyten bereits innerhalb der Blutgefässe zur Folge haben, indem sie ein „schwarzkerniges" Aussehen und runde Form bekommen.

Die lähmende Wirkung des Chinins auf die Leukozyten erklären Binz, Kerner und späterhin auch M. Landowsky dadurch, dass dieselben unter dem Einflusse des Chinins die Fähigkeit verlieren, Sauerstoff aufzunehmen und zu verarbeiten.

Bezüglich des Verhaltens der Zahl der Leukozyten gibt weiters Binz an, dass sie bei Fröschen nach subkutaner Einverleibung grosser Chinindosen gewöhnlich um etwa 25 pCt. abnimmt und mitunter noch tiefer

1) Ausgeführt mit Unterstützung der Fürstlich-Liechtenstein'schen Spende.

sinken kann. Wilkinson sah deutliche Verminderung der Leukozytenzahl bei Kaninchen nur nach grossen, den Tod der Tiere innerhalb der ersten zwei Tage hervorrufenden Chiningaben, während bei kleinen Dosen der anfänglichen, nur kurze Zeit dauernden Verminderung der Leukozyten stets deutliche Vermehrung derselben mit Ueberwiegen der Polynukleären folgte. Im Gegensatz zu beiden Autoren konnte aber Gürber bei den mit Chinin behandelten Kaninchen nur eine qualitative Veränderung in der weissen Blutreihe finden, die sich bei allen Versuchstieren in deutlicher Vermehrung der Polynukleären, öfters um das 2—3 fache des Normalen, äusserte.

Weiters fand de Sandro eine Vermehrung der weissen und roten Blutzellen, sowie Erhöhung des Hämoglobinindex bei Hunden, denen täglich durch drei Monate Chinin subkutan injiziert wurde. Die Vermehrung der Leukozyten ging hauptsächlich auf Kosten der Neutrophilen vor sich. Ein ausgiebiger Aderlass hatte bei denselben Versuchstieren zwar eine geringere Regeneration der Erythrozyten und des Hämoglobins, aber weit stärkere Ausschwemmung der Leukozyten in die Blutbahn als bei den Kontrolltieren zur Folge.

Ganz besondere Aufmerksamkeit verdient endlich die Mitteilung S. Ollino's, dass im Blute chinisierter Hunde pathologische Leukozytenformen, wie Plasmazellen, Reizungszellen, Myelozyten, Jodophilie usw. auftreten, wenn man denselben vorher die Milz exstirpiert hat.

Ueber die Beziehungen des Chinins zu den Leukozyten des Menschen sind in der Literatur nur wenige und noch zum Teil sich widersprechende Angaben niedergelegt. Schilling-Torgau konnte z. B. bei drei gesunden Menschen nach Einnahme von 1 g Chinin keine Veränderungen in der Menge der Leukozyten beobachten. Dagegen berichtete Horbaczewski über deutliche Verminderung der weissen Blutzellen nebst Herabsetzung der Harnsäureausscheidung. Die Abnahme der Leukozytenzahl, welche in einem Falle 7,5 pCt. und in beiden anderen Fällen etwa 20 pCt. betrug, bringt Horbaczewski ähnlich wie Binz mit verminderter Produktion der weissen Blutzellen zusammen und nimmt gleichzeitig herabgesetzten Zerfall derselben an, auf welch letzteren Umstand er auch das Sinken der Harnsäureausscheidung nach Chiningenuss zurückführt.

Bei Malariakranken nimmt R. Ploch eine dauernde Beeinflussung der Leukozytenzahl durch das Chinin als ausgeschlossen an, weil er nie eine Vermehrung oder Verminderung der weissen Blutzellen direkt mit der Einverleibung des Chinins in Zusammenhang bringen konnte. Dagegen berichtet Bastiani über vermehrte Ausschwemmung von Leukozyten und **Phagozyten** bei Malariakranken nach subkutanen Chinininjektionen.

Endlich haben im Gegensatz zu Treutlein, der beim Menschen schwerste Schädigung der weissen Blutzellen nach üblicher Chininprophy-

laxe beschrieb, die Untersuchungen von Külz und Schilling-Torgau keine morphologischen Veränderungen an den weissen Blutzellen ergeben.

Den bisher angeführten Arten der Beeinflussung der weissen Blutzellen durch das Chinin wäre ferner noch anzuschliessen, dass Chinin nach den Untersuchungen von Hamburger und Hekma, von Thomas M. Wilson und endlich von Grünspann die Phagozytose sowohl in vitro als auch in vivo beeinflusst.

H. J. Hamburger und E. Hekma haben nämlich in vitro gefunden, dass salzsaures Chinin bereits in Lösung von 0,001 pCt. einen schädlichen Einfluss auf die Phagozytose ausübt, der durch Zurückbringen der Phagozyten in physiologische Kochsalzlösung rückgängig gemacht werden kann, wenn sich die Einwirkungsdauer des Chinins auf dieselben nur auf eine Viertelstunde erstreckt hat. Betrug dieselbe jedoch etwa 17 Stunden, dann gewinnt nur ein Bruchteil der Phagozyten wieder das Vermögen, Kohle aufzunehmen.

Gleichen Nachweis in vitro erbrachte Thomas M. Wilson für das Chin. sulfur., indem es in höheren Konzentrationen einen hemmenden Einfluss auf die Phagozyten ausübt. Dagegen scheint dasselbe in stärkeren Verdünnungen wie 1 : 15000 fördernd auf die Phagozytose zu wirken.

Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch Grünspann bei, mit Aleuronatbouillon vorbehandelten Ratten nach intraperitonealen Injektionen von Aufschwemmungen des Eiweisskarmins in physiologischer Kochsalzlösung und salzsaurem Chinin in Verdünnungen von 0,1 bis 0,001 pCt., wobei sich ergab, dass schwache Chininlösungen wie 0,001 pCt. keinen nachteiligen Einfluss auf die Phagozytose ausüben. Stärkere Lösungen (0,002 pCt.) führen dagegen zur relativen Erhöhung der Fresslust der Leukozyten, während starke Chininlösungen (0,1 pCt.) dieselbe bedeutend schädigen.

Die Entdeckungen Hamburger's und Hekma's, Wilson's und Grünspann's, welche uns in eindeutiger Weise die hemmende Eigenschaft des Chinins auf die Phagozytose vor Augen führen, scheinen bisher in der praktischen Medizin, speziell in der Malariatherapie keine Aufmerksamkeit gefunden zu haben. H. J. Hamburger und E. Hekma selbst erscheint dieselbe jedoch vom praktisch-theoretischen Standpunkte beachtenswert, weil die Blutflüssigkeit, mit 5 Liter berechnet, das Chinin bei Verabreichung von 1 g in etwa 0,01 proz. Lösung enthalten dürfte.

Endlich beleuchten uns die interessanten Untersuchungen Graziani's die Beeinflussung der bakterientötenden Kraft des Serums durch das Chinin insofern, als diese Eigenschaft des Serums gegenüber dem Typhusbazillus viel geringer bei jenen Tieren zur Entwicklung kommt, welche erst nach längerer Chinisierung gegen Typhus immunisiert wurden. Diese Versuchstiere besitzen auch geringere Widerstandskraft gegen virulente Mikroorganismen (Typhus, Pneumonie usw.) und sind weniger widerstandsfähig gegen die immunisatorisch injizierten Typhustoxine.

Intravenöse Chinininjektionen beim Menschen.

Wie oben ersichtlich, herrscht bezüglich der Reaktion der Leukozyten beim Menschen nach Einverleibung des Chinins keine einheitliche Auffassung. Die Erklärung hierfür dürfte darin zu finden sein, dass sich diese Untersuchungen nur auf einzelne Fälle beschränkten und dass die Art der Einverleibung des Chinins keine einheitliche war. Wir selbst stellten uns in anbetracht der erwähnten Umstände sowie auf Grund einzelner bemerkenswerter Befunde, erhoben an den Leukozyten bei Malariakranken die Frage, inwieweit im Anschluss an die intravenösen Chinininjektionen das Chinin im strömenden Blute des Menschen das Leukozytenbild quantitativ und qualitativ zu beeinflussen vermag. Zwecks weitgehendster Ausschaltung verschiedener, die Resorption des Chinins im Darm und im subkutanen Gewebe beeinflussender Faktoren wählten wir für unser Studium ausschliesslich die intravenöse Einverleibung des Chinins und zogen überdies ein mannigfaltiges, von verschiedenen Gesichtspunkten ausgewähltes Krankenmaterial heran.

Unsere Untersuchungen beziehen sich auf 30 Individuen, denen im nüchternen Zustande 8 Uhr morgens je 1 g Chin. bisulf. in 5 ccm 10 proz. NaCl-Lösung intravenös einverleibt wurde. Die Dauer der Injektion erstreckte sich fast immer auf etwa 2—3 Minuten. Bei allen Fällen wurde die Zahl der Leukozyten im Ohrblut vor und nach der Injektion, in Intervallen von $^1/_4$, $^1/_2$, 1, 2, 3 und 24 Stunden festgestellt. Zu gleicher Zeit fertigten wir auch in jedem Falle Blutausstriche an, um auf Grund derselben die Einwirkung des Chinins auf das Leukozytenbild auch von dieser Seite kennen zu lernen.

Unter den 30 zur Beobachtung bestimmten Männern befanden sich 4 gesunde, 1 Fall mit Varizellen und Pneumonie, 1 Fall mit Apizitis und Bronchitis, 1 Fall von Angina lacunaris und Icterus catarrhalis, 1 Fall mit abgelaufener Angina, 3 Typhuskranke, von denen sich einer in der zweiten Woche der Erkrankung, ein zweiter knapp nach der Entfieberung befand und der dritte bereits 4 Wochen fieberfrei war. Weiters zogen wir zur Untersuchung einen Fall mit einem Fieberverlauf vom Typus der Febris Wolhynica heran und einen Fall mit Phlegmone der rechten Hand. Die restlichen 17 Fälle rekrutieren sich durchwegs aus Patienten mit chronischer Malariainfektion. Wie aus der Tabelle 1 und 2 ersichtlich ist, gingen 3 Fälle derselben (3, 4, 8) mit ausgesprochener Leukozytose einher und 4 Fälle mit ausgeprägter Leukopenie von 2800 bis 3500. Bei den übrigen 22 Fällen fanden wir Leukozyten in der Menge von 6800—9000. Ausserdem boten diese 30 Fälle auch in bezug auf die prozentuelle Zusammensetzung der Leukozyten ein mannigfaltiges Bild dar, indem wir darunter sowohl Fälle mit ausgesprochener Polynukleose als auch Lymphozytose und mit hohem Prozentsatz der Mono-

nukleären hatten. Bei 6 Fällen endlich war die Zahl der Eosinophilen etwas erhöht und erreichte etwa 5—7 pCt.

Die Wirkung des intravenös einverleibten Chinins auf das Leukozytenbild war bei allen 30 Fällen mehr oder minder ausgesprochen und rief ausnahmslos bei denselben, sei es in der quantitativen oder qualitativen Richtung, gewisse, stets deutlich wahrnehmbare Veränderungen hervor.

Bei 21 Fällen hatte die Chinininjektion deutliche Verminderung der Leukozyten zur Folge. Bei den übrigen 9 Fällen aber trat im Anschluss daran ein derart abnormes Bild in der Zusammensetzung der Leukozyten sowie in der Zahl derselben ein, dass sie eine gesonderte Besprechung bedürfen.

Zu den ersten 21 Fällen, welche in der Tabelle 1 zusammengestellt sind, gehören 4 Fälle, welche vor der Injektion eine Erhöhung der Leukozyten um etwa 4—12000 über der Norm zeigten, weitere 10 Fälle mit annähernd normalen Leukozytenmengen, 6 Fälle mit 3500—5000 weissen Blutzellen und endlich 1 Fall mit ausgesprochener Leukopenie von 2800.

Tabelle 1.

Nummer	Alter	Krankheit	Zahl d. Leukozyten vor der Injektion	Intensität der Verminderung in Prozenten	Eintritt der Verminderung	Tiefstand wurde erreicht	Dauer der Verminderung	Beteiligung der Leukozytenarten daran
1	26	Gesund	7 950	38	Innerhalb der ersten $\frac{1}{4}$ Stunde	$\frac{1}{4}$	2	Alle drei Arten
2	27	do.	8 300	25		1 St.	24	do.
3	25	Varizellen u. Pneumonie	23 000	40		$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	Abnormes Verhalten
4	24	Apizitis und Bronchitis	14 400	35		$\frac{1}{2}$	1	Alle drei Arten
5	26	Typhus (2. Woche)	2 800	50		$\frac{1}{2}$	24	do.
6	28	Typhus (geheilt)	6 875	29		$\frac{1}{4}$	3	do.
7	32	Febris Wolhynica	4 850	20		$\frac{1}{4}$	3	Abnormes Verhalten
8	30	Phlegmone	15 000	34		$\frac{1}{4}$	12	Alle drei Arten
9	37	Malaria	12 000	42		$\frac{1}{4}$	12	do.
10	32	do.	9 250	50		$\frac{1}{2}$	12	do.
11	35	do.	9 125	56		$\frac{1}{4}$	12	do.
12	35	do.	8 200	42		$\frac{1}{4}$	3	do.
13	39	do.	7 750	38		$\frac{1}{2}$	12	Abnormes Verhalten
14	36	do.	6 525	29		$\frac{1}{2}$	3	Alle drei Arten
15	28	do.	6 600	20		$\frac{1}{4}$	12	do.
16	31	do.	5 875	45		$\frac{1}{2}$	12	do.
17	29	do.	5 300	25		$\frac{1}{4}$	3	Abnormes Verhalten
18	38	do.	5 400	37		$\frac{1}{4}$	2	Alle drei Arten
19	38	do.	4 900	35		$\frac{1}{2}$	3	do.
20	27	do.	3 700	25		$\frac{1}{2}$	2	do.
21	30	do.	3 800	35		$\frac{1}{4}$	3	Abnormes Verhalten

Die Intensität der Verminderung der Leukozytenzahl im Anschluss an die intravenöse Chinineinverleibung war sehr verschieden und erreichte in drei Fällen (Fall 10, 11 und 5), zu denen der Typhuskranke mit der Leukopenie gehört, 50—56 pCt. des Ursprünglichen. 40—50 pCt. betrug die Herabsetzung im Falle von Varizellen und bei drei anderen Männern

(Fall 9, 12, 16). Um **30—40** pCt. sank die Menge der Leukozyten bei sieben Fällen (Fall 1, 4, 8, 13, 17, 19 und 21) und endlich bei den letzten neun Fällen um **20—30** pCt.

Die Verminderung der Leukozytenzahl war bei allen 21 Fällen bereits in der ersten Viertelstunde nach der intravenösen Injektion von 1 g Chinin wahrnehmbar und erreichte bei 12 Individuen schon zu diesem Zeitpunkt ihren Höhepunkt. Bei acht weiteren Fällen, zu denen auch der Typhuskranke gehört, konnte der Tiefstand eine halbe Stunde und im letzten Falle erst eine Stunde nach der Injektion festgestellt werden.

Der Verlauf des Sinkens der Leukozytenzahl gestaltete sich bei allen sechs Fällen, welche in Zeitintervallen von je fünf Minuten nach der Applikation des Chinins daraufhin untersucht wurden und zu denen je zwei Fälle mit ausgesprochener Leukozytose und Leukopenie gehören, dermassen, dass die Verminderung der weissen Blutzellen bereits fünf Minuten nach der Injektion mehr oder minder deutlich wahrnehmbar war und dann allmählich abfallend — nicht sprungweise — einen bestimmten Punkt erreichte.

Die Verminderung selbst hielt bei den erwähnten 21 Fällen verschieden lange Zeit an. Bei neun Fällen, zu denen zwei Fälle mit geringer Leukozytose (12000 bzw. 15000) und der Typhuskranke gehören, bestand dieselbe in geringerem Masse noch 12 Stunden nach der Einverleibung des Chinins. Beim Fall mit Varizellen, bei dem die Verminderung der Leukozyten 50 pCt. erreichte, war dieselbe nur in der ersten Viertelstunde zu finden, so dass bereits eine halbe Stunde nach der Injektion die ursprüngliche Leukozytenzahl von 23000 erreicht wurde. Bei den übrigen zehn Fällen aber hielt die Herabsetzung 1—3 Stunden an und erhob sich dann zur ursprünglichen Höhe.

Nur bei drei Fällen, welche den gesunden, einen Malariakranken (13) und den Typhusgeheilten betreffen, fand sich neun Stunden nach der Injektion eine vorübergehende Erhöhung der Leukozyten um etwa 4—5000 über das Ursprüngliche vor, ohne dass wir dafür einen bestimmten Grund wie Verdauung usw. finden konnten. Beim normalen Fall selbst machte sich die Erhöhung bereits drei Stunden nach der Injektion bemerkbar und hielt bis zur neunten Stunde an (vor der Injektion 7900, 3 Stunden später 13200 und 9 Stunden nach der Injektion 10800). Bei diesen drei Fällen lehrt die Betrachtung des prozentuellen Verhältnisses der Leukozytenarten untereinander und die entsprechende Umrechnung derselben auf absolute Zahlen, dass die Erhöhung der Leukozytenzahl beim Typhusgeheilten hauptsächlich auf Kosten der Lymphozyten und beim Gesunden auf die der Polynukleären (4600 : 8000) erfolgte. Beim Malariakranken aber beteiligten sich daran ausser den Neutrophilen (4200 : 7200) noch im geringen Ausmasse die Lymphozyten (1200 : 2900).

Im übrigen aber ergab die Betrachtung der absoluten Zahlen der Leukozytenarten während der Verminderung, dass bei 16 von 21 Fällen

alle drei Hauptarten, d. i. Polymononukleäre, Grosse Mononukleäre und die Lymphozyten, gleichmässig teilgenommen haben, dass weiters bei 11 Fällen auch beim tiefsten Stande der Leukozyten das gegenseitige prozentuelle Verhältnis annähernd gleich wie vor der Injektion bestehen blieb. Bei zwei anderen Fällen nahm zu diesem Zeitpunkte der Prozentsatz der Polynukleären um etwa 10—20 pCt. ab, dabei in einem Falle (8) auf Kosten der Lymphozyten und im Falle 17 der beiden anderen Zellarten. Bei den übrigen drei von 16 Fällen verschob sich jedoch beim Tiefstand der Prozentsatz der Polynukleären um etwa 15—25 pCt. nach aufwärts und zwar entweder auf Rechnung der Lymphozyten oder der Mononukleären oder der beiden Zellarten zugleich.

Bei den anderen fünf von 21 Fällen dagegen beteiligten sich an der Herabsetzung der Leukozyten entweder nur eine oder zwei Arten derselben. So verblieb z. B. bei einem Malariakranken die Menge der Neutrophilen und beim Falle 7 jene der Mononukleären nach der Chinininjektion unverändert, obwohl die absoluten Zahlen der beiden anderen Zellarten deutliche Abnahme aufwiesen. Endlich hielt beim Fall mit Varizellen die Abnahme der Mononukleären zwei Stunden an, während jene der beiden anderen Leukozytenarten mit dem Erreichen des Tiefstandes der Gesamtzahl der weissen Blutzellen eine Viertelstunde nach der Injektion den Abschluss fand.

Soweit nun das Verhalten jener 21 Fälle, bei denen ausnahmslos in der ersten Viertelstunde nach der intravenösen Chinininjektion eine Verminderung der Leukozyten im strömenden Blute eintrat. Bei anderen acht Fällen dagegen rief das Chinin statt derselben eine deutliche Vermehrung der Leukozyten hervor.

Die Erhöhung der Leukozytenzahl war bei sieben Fällen nur in der ersten Viertelstunde wahrnehmbar, während sie bei einem Falle noch in der nächsten Viertelstunde bestand. In zwei Fällen betrug sie 35—45 pCt. und in den übrigen sechs Fällen 20—35 pCt. der Gesamtzahl der weissen Blutzellen vor der Injektion. Der Erhöhung folgte bei sieben Fällen eine Abnahme der Leukozyten annähernd auf den ursprünglichen Stand; nur in einem Falle fiel die Zahl derselben um etwa 20 pCt. tiefer als vor der Injektion.

Die Vermehrung fand nur bei einem Manne, der mit Angina lacunaris und Icterus catarrhalis einherging, auf Kosten aller drei Hauptarten der Leukozyten statt. Bei vier weiteren Fällen beruhte sie auf der Basis nur einer Abart derselben, wobei es sich beim Patienten 8 um Lymphozyten, bei zwei Malariakranken um Polynukleäre und endlich beim Typhuskranken um Mononukleäre handelte. Im letzten Falle stieg die absolute Zahl derselben von 670 auf 2300 innerhalb der ersten Viertelstunde nach der Injektion und fiel bereits bis zur nächsten Viertelstunde auf den ursprünglichen Stand von 670 zurück. Bei den letzten

drei Fällen aber fand die Vermehrung der Leukozyten auf Kosten der Polynukleären und Lymphozyten statt.

Endlich wäre noch anzuführen, dass die Chinininjektion bei einem unter diesen 30 Fällen (Fall 6 der Tabelle 2) keine Veränderung in der Gesamtzahl der Leukozyten, aber deutliche Verschiebung in der Zusammensetzung derselben hervorgerufen hat. Es liess nämlich die absolute Zahl der Polynukleären eine deutliche Erhöhung (2000 : 4300) innerhalb der ersten halben Stunde erkennen, während zur selben Zeit vikariierend die Zahl der Lymphozyten von 3600 auf 1900 und der Mononukleären abfiel.

Tabelle 2.

Nummer	Name und Alter	Befund	Zahl der Leukozyten vor der Injektion	Dauer der Erhöhung	pCt. der Verminderung	Vermehrte Ausschemmung hervorgerufen
1	R., 28 J.	Gesund	6700	1/4	—	Poly- + Mononukleäre
2	W., 28 J.	Chron. Malaria	5670	1/2	17	do.
3	B., 30 J.	do.	9800	1/4	26	do.
4	L., 25 J.	do.	3500	1/4	30	Polynukleäre
5	P., 35 J.	Typhus im Abklingen	6750	1/4	43	Mononukleäre
6	Rsch., 28 J.	Gesund	8200	—	—	Polynukleäre
7	K., 27 J.	Angina lac. u. Ict. cat.	9700	1/2	—	Alle drei Zellarten
8	W., 23 J.	Abgelaufene Angina	7800	1/4	38	Lymphozyten
9	G., 43 J.	Malaria	9100	1/4	25	Polynukleäre

Eine Erklärung für das gegensätzliche Verhalten dieser neun Fälle gegenüber der intravenösen Einverleibung des Chinins konnten wir weder aus der Anamnese noch aus dem klinischen Befund derselben finden. An dieser Stelle möge angeführt werden, dass zur Untersuchung stets annähernd gleich schwere (etwa 70 kg) Männer gewählt wurden, deren Ernährungszustand mitunter jedoch, infolge zugrunde liegender Erkrankung, Differenzen aufwies. Doch konnte in keinem Falle der Eindruck gewonnen werden, dass das Verhalten der Leukozyten nach Chinininjektionen vom Ernährungszustande beeinflusst worden wäre.

Ausschliessen würden wir noch das Verhalten jener sechs Fälle gegenüber der Chinineinverleibung, bei denen eine Erhöhung der Eosinophilen vor der Injektion bestand. In vier Fällen sank die absolute Zahl dieser Zellart gleichzeitig mit der Gesamtzahl der weissen Blutzellen und erhob sich innerhalb der nächsten 2—3 Stunden auf die ursprüngliche Höhe zurück. In den beiden anderen Fällen dagegen blieben die Eosinophilen unbeeinflusst, obwohl im Falle 4 der Tabelle 1 eine Verminderung der Leukozytenzahl um 35 pCt. auf Kosten aller drei Hauptarten und im Falle 9 der Tabelle 2 desgleichen eine Vermehrung derselben auf Rechnung der Neutrophilen stattfand.

Soweit nun die Resultate der Auszählung der Leukozyten im strömenden Blute und das Ergebnis der Differentialzählung in den gleichzeitig

angefertigten Blutausstrichen! — Die Durchsicht dieser ergab aber noch weitere bemerkenswerte Befunde, die fernerhin den Einfluss des Chinins nicht nur auf die Zusammensetzung des Gesamtbildes der Leukozyten im peripheren Blute, sondern auch auf das Verhalten der hämopoetischen Organe beleuchten.

Türk'sche Reizungszellen.

Vor allem ist die Ausschwemmung von Türk'schen Reizungszellen hervorzuheben. Wir fanden dieselben nach der intravenösen Chinininjektion im Blute ausnahmslos bei allen 30 Fällen, somit auch bei den vier gesunden Männern. Das Auftreten dieser Zellen war bei keinem Falle an einen bestimmten Zeitpunkt geknüpft. Am häufigsten begegneten wir denselben in den Blutausstrichen zwischen der ersten Viertel- und halben Stunde nach der Injektion; sie waren 2—3 Stunden später in denselben nur mehr selten zu finden. Die Zahl der Reizungszellen blieb bei 6 von den 30 Fällen, zu denen auch die Gesunden gehören, sehr beschränkt und liess sich in Prozenten nicht ausdrücken. Dagegen erreichte die Menge derselben bei 20 anderen Fällen etwa 0,5—2 pCt. 3 pCt. betrug sie beim Fall mit Varizellen in der ersten Stunde nach der Chinininjektion, während sie vor und nach derselben kaum 0,5—1 pCt. der weissen Blutzellen erreichte. Die höchste Zahl der Reizungsstellen sahen wir beim Typhuskranken, bei dem sie vor der Injektion gar nicht auffindbar waren und bereits in der ersten Viertelstunde nach der Einverleibung des Chinins 2 pCt. und nach einer weiteren Viertelstunde sogar 7 pCt. der Leukozyten ausmachten. Von da ab nahm die Zahl derselben allmählich ab, so dass sie neun Stunden nach der Injektion kaum mehr zu entdecken waren.

Diese Reizungszellen wiesen stets die charakteristische Protoplasmafärbung und die typische Kernform auf. Sie waren zumeist gross und boten bei keinem der obigen 30 Fälle eine Abnormität dar.

Dagegen konnten wir unter mehreren Hundert anderen Malariakranken vier Fälle finden, bei welchen zwischen der ersten und dritten Stunde nach der intravenösen Einverleibung des Chinins nebst entwickelten Türk'schen Reizungszellen auch indirekte Mitosen derselben in allen Stadien der Entwicklung, und zwar von der beginnenden Auflockerung des Kernes bis zur Bildung der Tochterzellen im peripheren Blute erschienen. Diese „Blutkrise“ scheint bei allen vier Fällen nur von kurzer Dauer gewesen zu sein, da wir den Mitosen weder vor, noch etwa 6—9 Stunden nach der Injektion in den Blutausstrichen begegnen konnten.

Die Zahl der Zellen in Mitose war bei keinem Falle gross und die Grösse derselben entsprach für gewöhnlich jener der Mononukleären des normalen Blutes. Selten befanden sich darunter auch solche von 20—40 μ im Durchmesser. Das Protoplasma selbst war stets intensiv basophil

und liess mitunter bei fortgeschritteneren Entwicklungsstadien eine mehr oder minder stark ausgeprägte wabige Struktur erkennen. Auf letzteren Umstand ist auch die irrtümliche Auffassung vom Vorhandensein einer Granulation in diesen Zellen zurückzuführen, wie in einer vorläufigen Mitteilung über abnorme Blutbefunde bei Malariakranken im Anschluss an intravenöse Chinininjektionen Zweig und ich berichtet haben. Zahlreichere Beobachtungen sowie Färbung dieser Zellen mit dem May-Grünwald-Giemsa-Farbstoff sowie in einem Falle mit Methylgrün-Pyronin nach Pappenheim-Unna liessen jedoch deutlich erkennen, dass diese mehr oder minder grossen, öfters ziemlich runden und intensiver gefärbten Stellen im Protoplasma nur den Knotenpunkten der sich kreuzenden, von Decastello und Krjukoff genau studierten Protoplasmafasern entsprachen. Die Richtigkeit dieser Auffassung liessen ausser Zweifel auch die mikrophotographischen Aufnahmen dieser Zellen, bei der Vergrösserung von 2500 aufgenommen, in welcher die Entstehung der Knotenpunkte zur ganz besonders klaren Anschauung gebracht wurde.

Der Prozentsatz der gleichzeitig mit den Mitosen ausgeschwemmten, voll entwickelten Reizungszellen war bei den vier Fällen stets hoch und betrug in einem Falle 10 pCt., beim zweiten 11,5 pCt., weiters beim dritten Malariakranken 14 pCt. und endlich beim vierten Falle 16 pCt. Die Kerne dieser Zellen wiesen stets bei der May-Grünwald-Giemsa-Färbung die charakteristische, netzförmige und leptochromatische Struktur auf.

Derart hohe Zahlen von Türk'schen Reizungszellen sind vor allem von Hildebrandt und Thomas bei Rubeola am dritten und fünften Tage des Exanthems beobachtet worden, indem sie bis 17 pCt. der weissen Blutzellen ausmachten. Dabei erreichten die Neutrophilen eine prozentuelle Verminderung um etwa die Hälfte, während sich die Lymphozyten und die Uebergangsformen zu einem Prozentsatz von 47—62 pCt. erhoben. Die Zahl der Eosinophilen und Mastzellen blieb unbeeinflusst. Das Auftreten der Reizungszellen bei der Rubeola geht nach Hildebrandt und Thomas gleichmässig und langsam mit dem Sinken der Neutrophilen und umgekehrt vor sich, während es sich in unseren Fällen um eine krisenhaft vor sich gehende Ausschwemmung derselben in die Blutbahn gehandelt hat.

Neben diesen Zellen begegneten wir weiterhin im Blutpräpat eines Falles einer Zelle von der Grösse eines Mononukleären mit schwach basophilem Protoplasma ohne Granulation und mit zwei bandförmigen, anscheinend ineinander geschlungenen Kernen. Endlich kam es in einem Falle eine Stunde nach der Injektion zur Ausschwemmung einer typischen Riesenzelle, wie sie z. B. W. Oelhofen in den Fol. haem., Bd. 18, Taf. 3, zur Darstellung bringt, und einer enorm grossen Zelle von etwa 50 mm Durchmesser und mit zwei grossen, bläschenförmigen Kernen.

Betonen müssen wir ganz besonders, dass wir im peripheren Kreislauf dieser Fälle weder vor, noch nach der Injektion Auftreten von

Myelozyten und Myeloblasten beobachten konnten. Die Differentialzählung der Leukozyten ergab zur Zeit dieser „Blutkrise“ etwa 45 bis 55 pCt. Polynukleäre, 25—27 pCt. Lymphozyten und 6—10 pCt. Mononukleäre. Die Menge der Eosinophilen erreichte in einem Falle 5 pCt., sonst aber schwankte sie zwischen 1—2 pCt. Mastzellen selbst konnten wir in einem Falle 3 pCt., in einem anderen 4,5 pCt. zählen, während sie in beiden anderen Fällen fehlten. Die Menge der Leukozyten, soweit sie aus einem mitteldicken Blutausstrich schätzungsweise angegeben werden kann, schien in diesem Zeitpunkt bei allen vier Fällen kaum 8—9000 derselben zu entsprechen. Diese Angabe ist zwar ungenau, doch war den Präparaten zu entnehmen, dass in keinem Falle der abnorme Blutbefund mit einer Leukopenie oder nennenswerten Leukozytose einherging.

Endlich bot das Bild der Erythrozyten bei diesen vier Fällen ausser einzelnen Chlorotischen und Polychromatophilen nichts Besonderes dar.

Warum nun gerade diese vier Fälle unter mehreren hundert anderen Malariakranken derart abnorm auf die intravenöse Einverleibung des Chinins reagiert haben, blieb trotz eifrigsten Suchens der Grund hierfür völlig ungeklärt. Es bot uns bei diesen Individuen weder die Anamnese noch der somatische Befund diesbezüglich irgend einen Anhaltspunkt. Die Milz war in keinem der Fälle abnorm vergrössert und die peripheren Lymphdrüsen waren kaum auffindbar. Auch die Tonsillen boten nichts Wesentliches dar und es fehlte jedwede Knochenschmerzhaftigkeit. Die Grösse der Leber entsprach der Norm. Bei allen vier Fällen war die Temperatur mehrere Tage vor und nach der Injektion normal und keiner derselben zeichnete sich durch besonderen Parasitenbefund aus. Bei zwei bestand Malaria tropica und bei je einem Manne Malaria tertiana und quartana. Die Injektion selbst verlief glatt und hatte keine üblen Erscheinungen, wie Kollaps usw., zur Folge. Auch folgte der intravenösen Einverleibung des Chinins kein Schüttelfrost. — Wir sehen somit, dass die krisenhafte Ausschwemmung dieser pathologischen Zellart aus dem hämopoetischen Apparat in das periphere Blut, um welche es sich bei unseren vier Fällen zweifellos nur handeln kann, ohne äusserlich erkennbare Reaktion für den Organismus verlief.

Endlich wäre noch anzuführen, dass es uns bei diesen vier Fällen nachher nie wieder gelungen ist, das Auftreten dieser Mitosen im strömenden Blute herbeizuführen, auch dann nicht, wenn wir das Chinin zum wiederholten Male und in grösstmöglichen Dosen wie 1,5 g auf einmal und ziemlich rasch intravenös einverleibt haben oder wenn wir statt dessen Kalomel, Sublimat oder Salvarsan verwendet haben. Auch bot das Blutbild dieser Fälle durch längere Zeit vor und nach der Injektion nichts Besonderes dar.

Auftreten von Mitosen der Reizungszellen im strömenden Blute, wie in unseren vier Fällen, sind bis jetzt nicht beobachtet worden, obwohl

Teilungsformen anderer Leukozytenarten bei verschiedenen Affektionen des hämopoetischen Systems von Flemming, Arnold, Hayem, H. J. Müller, v. Decastello u. a. mitgeteilt wurden. Weiters sah dieselben Römer bei Kaninchen nach intravenöser Einverleibung von Proteinen aus Bakterien, Pflanzen und tierischen Zellen, wobei es auch zur Ausschwemmung von Zellhaufen ins periphere Blut kam. Auch uns gelang es, bei einem Meerschweinchen durch den Reiz einer starken Typhusimpfstoffdosis Auftreten einer Zelle in indirekter Teilung in einem Gefässe nebst der regionären Lymphdrüse zu beobachten.

Das Auftreten der Türk'schen Reizungszellen im Blute ist bis jetzt nur bei jenen pathologischen Zuständen, wie protrahierten Leukozytosen, kachektischen Anämien usw. beobachtet worden, bei welchen unreife Elemente aus der roten oder weissen Blutzellenreihe in die Blutbahn gelangen. Experimentell ist der Uebertritt dieser Zellen ins Blut des Menschen unseres Erachtens nicht beobachtet worden; dagegen liegen positive Versuche im Tierexperiment vor. S. Ollino fand z. B. im Blut entmilzter Hunde (!) nach subkutanen Chinininjektionen Auftreten von Myelozyten, Plasmazellen, Reizungszellen, Jodophilie[1]) usw. Weiters hat nach den Untersuchungen von Pappenheim und Ferrata die chronische Bleivergiftung bei Meerschweinchen Auftreten von Reizungszellen im Blute zur Folge gehabt, wobei an sämtlichen lymphoblastischen Elementen und sogar an den gekörnten Zellformen des Blutes, wie Myelozyten, Polynukleären, ein gewisser Grad der Plasmophilie und Basophilie des Protoplasmas auffiel. Das Autreten der Reizungszellen im Knochenmark beschrieben u. a. Juspa und N. Rinaldi bei Meerschweinchen, welche mit Blei vergiftet und gleichzeitig mit pyrogenen Mikroorganismen infiziert waren.

Angaben über den Zeitpunkt des Erscheinens der Türk'schen Reizungszellen im strömenden Blut und im hämopoetischen System nach der Einwirkung der erwähnten Noxen konnten wir nirgends finden. Es schien uns deswegen die Kenntnis dieser Tatsache auf Grund der Befunde beim Menschen wichtig, um auch von dieser Seite die Art und auch die Intensität der Einwirkung des Chinins auf die blutbildenden Organe kennen zu lernen.

Dass Chinin eine Wirkung auf diese Organe ausübt, geht aus einer Reihe von Arbeiten hervor. Unter anderen fand z. B. Valenti, dass chronische Chinininjektionen bei Kaninchen und Meerschweinchen sowohl in der Milz als auch im Knochenmark beträchtliche Abnahme der Zellelemente, breite Blutlücken und Gefässerweiterung, Auftreten von Phago-

1) Die Befunde S. Ollino's lassen daran denken, dass in unseren vier Fällen das Chinin aus unbekannten Gründen nur auf das Knochenmark und nicht auf die Milz eingewirkt hätte. Für diese Annahme fehlt jedoch jedweder Anhaltspunkt und ausserdem vermissten wir im Blut derselben jede Art von pathologischen Leukozytenformen aus dem Knochenmark.

zyten, Megakaryozyten, Zunahme der Leukoblasten und Pseudo-Eosinophilen und endlich Karyorrhexis nebst Karyolysis zur Folge haben; alles Erscheinungen von vorübergehendem Charakter, wenn man die Einverleibung des Chinins aussetzte. Aehnlich fand auch Domenico Sandro bei Hunden, welche nach ausgiebigem Aderlass täglich Chinin subkutan bekommen haben, stärkere Zunahme der Megakaryozyten, Hämatoblasten und deren Mitosen im Knochenmark, als bei Kontrollhunden. Auch in der Milzpulpa erschienen Mitosen früher als bei diesen. Hingegen fand Horbaczewski fünf Stunden nach einmaliger Injektion des Chinins in der Milz der Kaninchen Veränderungen von atrophischer Natur, die er auf Hemmung der Produktion von lymphatischen Elementen zurückführt.

Um den Zeitpunkt für das Erscheinen der Türk'schen Reizungszellen im hämopoetischen System nach Einverleibung des Chinins näher zu bestimmen, zogen wir das Tierexperiment heran und wählten zu diesem Zweck weisse Mäuse. Wir injizierten denselben subkutan unter die Rückenhaut 0,008 g Chin. bisulf. in der oben angeführten Lösung auf 15 g Körpergewicht, wobei wir das Quantum auf 0,5 ccm durch physiologische Kochsalzlösung ergänzten. Durch Entziehung der Nahrungsaufnahme bei den Mäusen durch mindestens 18 Stunden vor der Injektion suchten wir der Beeinflussung des hämopoetischen Systems von dieser Seite soweit als möglich aus dem Wege zu gehen. Die Möglichkeit nämlich, dass die Verdauung Auftreten von Reizungszellen in den blutbildenden Organen, speziell aber in der Milz, zur Folge haben könnte, ist nicht von der Hand zu weisen, weil die Nahrungsaufnahme deutliche Vermehrung der Plasmazellen in der Milz nach Pérone hervorruft und diese Zellart nach Pappenheim u. a. mit den Türk'schen Reizungszellen in gewisser Beziehung steht. Nach Pappenheim u. a. besitzen nämlich beide Zellarten dieselben Charaktere und gleichen Entstehungsort. Er hält auch daran fest, dass jede reife und auch unreife lymphoide Zelle eine bestimmte Art der Plasmazellen werden kann, so dass gleiche Bedingungen Plasmazellen und Reizungszellen aus dieser Zellart bilden können.

Infolge der kleinen Verhältnisse bei der Maus sind wir leider genötigt gewesen, die Reaktion nach Chinin nur an der Milz zu studieren. Nichtsdestoweniger ergab die Durchsicht der Abstrichpräparate dieses Organes allein, dass im selben bereits innerhalb der ersten fünf Minuten nach der subkutanen Einverleibung des Chinins Zellen vom Typus der Reizungszellen auftreten. Das Maximum in der Zahl scheinen sie bei der erwähnten Dosis zwischen den ersten 10—15 Minuten nach der Injektion zu erlangen, wobei indirekte Mitosen dieser Zellen keine Seltenheit darstellen. Das Aussehen derselben entspricht vollkommen jenen, welche wir beim Menschen im Blut nach der Einverleibung des Chinins gesehen haben. Von diesem Zeitpunkt an nimmt die Menge der Reizungszellen in der Milz rasch ab und sind dieselben etwa 1—2 Stunden später

kaum noch in den Präparaten anzutreffen, wie auch Mitosen derselben bereits eine halbe Stunde nach der Injektion nur mehr selten zu entdecken sind.

Nebst der Färbung nach May-Grünwald-Giemsa ergab auch die Methylgrün-Pyroninfärbung nach Pappenheim-Unna, dass wir in der Mehrzahl dieser Zellen es mit Elementen zu tun haben, welche der Beschaffenheit des Protoplasmas und des Kernes nach den Reizungszellen angehören. Nur ein kleiner Bruchteil derselben ist mit den typischen Plasmazellen mit dem Radkern identisch.

Die Menge der Reizungszellen sowie die Tendenz derselben zu Mitosen hängt von der Individualität und von der Menge des Chinins ab, die zur Anwendung kommt. Von dieser insofern, als nach grösseren Gaben des Chinins wie 0,01 g pro 15 g Körpergewicht die Menge der Reizungszellen sowie Mitosen derselben annähernd bis zur ersten halben Stunde nach der Injektion auf dem Höhepunkt verbleibt. Endlich von der Individualität so weit, als wir bei einer unter zehn gleichen Versuchsmäusen etwa 100 Mitosen dieser Zellen in einem mässig dicken Milzausstrich nach Einverleibung von 0,01 g Chinin zählen konnten!

Weiterhin fanden sich in der Milz einzelner Mäuse etwa eine halbe Stunde nach Einverleibung derart grosser Chininmengen Zellen, deren Protoplasma basophil und deren Kerne infolge auffallend tiefer, scharfer und meist pluripolarer Einbuchtungen und Einkerbungen die abenteuerlichsten und bizarrsten Rosettenformen darstellten. Infolge dieser Zerklüftung der Kerne glichen die Zellen häufig den Neutrophilen des strömenden Blutes und waren ähnlich jenen Elementen, welche z. B. Pappenheim und Ferrata im Blute eines Meerschweinchens beobachtet haben, das infolge von Kombination einer protrahierten Bleivergiftung mit einem infektiösen Bauchdeckenabszess fast ein typisch myeloleukämisches Blutbild darbot[1]). Die erwähnten Autoren fassen dieselben als polymorph-segmentiertkernige Lymphoidzellen bzw. als ungekörnte, basoplasmatische leukozytäre Polynuklearzellen auf und führen die Entstehung derselben darauf zurück, dass infolge des vermehrten regenerativen Bedarfes oder wegen der überstürzten idiopathischen Zellneubildung schon artlich unreife und plasmatisch zurückgebliebene Zellarten im Kern zu Zellen altern, die den normalen Polynukleären möglichst nahekommen und dieselben imitieren.

Aehnliche Zellen fanden wir auch mitunter bei Malariakranken und speziell beim Typhuskranken in der Entfieberungsperiode nach intravenösen Chinininjektionen. Bei diesem Falle traten ausserdem in der ersten Viertelstunde, während des Anstieges der Mononukleären von 670 auf 2700, wiederholt Zellen von der Grösse des Mononukleären des normalen Blutes mit schwachbasophilem Protoplasma und mit phantastisch ge-

---

1) Ueber die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes. Fol. haemat. Bd. 10. Tafel III, Fig. 119—131.

formten, bandförmigen, schmalen und zumeist ineinander geschlungenen Kernen auf (siehe Abb.). Das Protoplasma selbst war zumeist frei von Granulis, nur die Kerne wiesen eine unvollkommen myelozytäre Struktur auf. Der Habitus der Zellen erinnert lebhaft an jene oben näher beschriebene Zelle mit den zwei bandförmigen, scheinbar getrennten und ineinander gelegten Kernen, so dass es nicht unwahrscheinlich ist, dass auch diese Zelle in die Gruppe der eben beschriebenen Zellen hineingehört.





Es bleibt dahingestellt, ob die Entstehung dieser Zellen unter dem Reize des Chinins auf das hämopoetische System vor sich gegangen oder ob dieselbe z. B. auf die Typhuskrankheit als Ursache zürückzuführen ist, wobei es unter der Einwirkung des Chinins nur zur Ausschwemmung der in diesen Organen bereits lagernden und unter dem Einflusse der Krankheitsnoxe gebildeten und sich bildenden Zellen kommt. Jedenfalls stellen diese Zellen keinen Folgezustand einer schädlichen Einwirkung des Chinins auf dieselben dar.

Endlich sind wir in den Milzausstrichen der Mäuse neben diesen Zellen häufig Phagozyten und typischen Riesenzellen speziell 3—9 Stunden nach Einverleibung grosser Mengen des Chinins begegnet. Die Untersuchung erstreckte sich in unseren Fällen nur auf die Milz, doch ist nach den Untersuchungen von Valenti und Sandro per analogiam anzunehmen, dass Chinin ähnlich wie in diesem Organe auch im Knochenmark Auftreten gleicher Elemente zur Folge hat, deren Verhalten jenen in der Milz entsprechen dürfte.

Anschliessend hätten wir anzuführen, dass die Fähigkeit, Auftreten von Reizungszellen, deren Mitosen usw. in der Milz hervorzurufen, nur dem Chinin zuzukommen und ein Spezifikum desselben darzustellen scheint, denn wir haben diesbezüglich eine ganze Reihe von Alkaloiden, wie Morphin, Skopolamin, Koffein, Atropin usw., dann Kalomel und Sublimat mit negativem Resultate untersucht. Nur nach subkutaner Applikation des Papaverins, welchem nach den Untersuchungen H. Meyer's und unserer Erfahrung lähmender Einfluss auf die Malariaparasiten (Tertiana) zukommt, traten in der Milz spärliche Reizungszellen nebst Phagozyten auf.

Soweit nun die Reizungszellen in der Milz der weissen Maus und im strömenden Blut des Menschen nach der Einverleibung des Chinins! — Weiters haben wir wiederholt bei letzteren im Anschluss an die Chinininjektionen zumeist mononukleäre Zellen mit Zeichen lebhafter Phagozytose angetroffen. Bei den obigen 30 Fällen fanden sich im Blut derartige Phagozyten nur bei 17 chronischen Malariakranken und auch da in spärlicher Anzahl. Im Gegensatz dazu können aber frische Fälle der Malariainfektion ein ganz abnormes Verhalten in

dieser Richtung zeigen, indem sie innerhalb der ersten 2—4 Stunden nach der intravenösen Chininapplikation von 0,3—0,6 g Chinin. bisulf. mit enormer Ausschwemmung von Phagozyten reagieren. In einem Falle von tropischer Malaria betrug die Zahl derselben drei Stunden nach der Einverleibung des Chinins etwa 32 pCt. der Leukozyten, während sie vor und neun Stunden nach der Injektion im strömenden Blut kaum mehr aufzufinden waren. Dabei wiesen die Phagozyten die bizarrsten Formen und alle möglichen Grössen auf. Betreffs des Näheren über diese Zellart verweisen wir auf die beiden diesbezüglichen Mitteilungen von Zweig und mir in der Wiener klin. Wochenschr. 1916.

Endlich fanden wir noch mitunter in Blutausstrichen nach Chinininjektionen Myelozyten, Myeloblasten, Lymphoidzellen, grosse Lymphozyten und Plasmazellen. Bei einem Falle von chronischer Malaria entdeckten wir weiter zwei Stunden nach der Einverleibung des Chinins eine typische Riesenzelle und bei einem zweiten Falle mit gleicher Injektion eine Stunde nach der Applikation ein zusammenhängendes Zellennest, aus etwa 45—50 grossen und mittelgrossen Lymphoidzellen bestehend.

Anknüpfend sehen wir uns veranlasst, das Verhalten der Mononukleären im Blute des Menschen nach intravenöser Einverleibung des Chinins einer zusammenfassenden Uebersicht zu unterziehen, wozu uns einzelne, anschliessend zu besprechende Versuche an Hunden veranlassen, bei denen es hauptsächlich aufs Studium der Zellausschwemmungen aus der Milz nach Chinininjektionen ankam. Von den Mononukleären aber wissen wir, dass sie nach Türk, Gürber usw. von den Milzpulpazellen und Marksträngen der Lymphknoten und andererseits nach Pappenheim, Ferrata, Weidenreich u. a. von den Keimzentrumszellen abstammen sollen.

Augenfällige Beeinflussung der Zahl der Mononukleären durch das Chinin bestand nur beim Typhuskranken (Fall 5 der Tabelle 2), bei dem die Erhöhung der Leukozytenzahl ausschliesslich auf Kosten der Mononukleären vor sich ging. In allen anderen Fällen beteiligten sich die Mononukleären an den Veränderung des Leukozytenbildes im strömenden Blute entweder in Gemeinschaft mit einer oder beiden Hauptarten der weissen Blutzellen.

Intravenöse Chinininjektionen bei Hunden.

Die Betrachtung der 30 Fälle ergibt hiermit, dass die Einverleibung des Chinins sowohl quantitative als auch qualitative Veränderungen im Leukozytenbilde des peripheren Blutes hervorrufen kann. Die Veränderungen sind dabei keine einheitlichen, indem die Zusammensetzung des Leukozytenbildes durch das Chinin bald in dieser, bald in jener Richtung Verschiebungen erfährt. Bald tritt nach Chinin Vermehrung der Leukozyten ein, bald eine Verminderung. In diesem

Falle auf Kosten aller drei Hauptarten derselben, in anderen Fällen nur auf Rechnung einer oder zwei Arten der weissen Blutzellen. Eine Erklärung für das Schwanken der Reaktion konnten wir weder aus der Anamnese noch aus dem somatischen Befund der Fälle finden. Es scheint deswegen wahrscheinlich, dass der Grund dafür einerseits im Wesen der Chininwirkung gelegen ist und andererseits dabei die Individualität des Versuchsobjektes und der Zustand der blutbildenden Organe im Zeitpunkt der Einwirkung des Chinins mitbestimmend wirken dürfte.

Das Chinin hat eben keinen einheitlichen Angriffspunkt, sondern löst eine Reihe von Reaktionen im Organismus aus, von denen jede einzelne für sich nach anderweitiger Erfahrung das Blutbild in dieser oder jener Richtung zu beeinflussen imstande ist. Wir wissen z. B., dass Chinin ein ausgesprochenes Vasomotoren- und Herzgift darstellt, indem es in grösseren Dosen (0,5—1,2 g) Zunahme der Pulsfrequenz und Blutdruckerhöhung (Schlokow, Jerusalemsky u. a.) zur Folge hat. Dosen von 1,5—2 g bedingen dagegen Bradykardie und Blutdrucksenkung infolge Herzschwäche und Lähmung der peripheren Gefässe (Reil, Lewitzky u. a.). Es ruft nach Hecht und J. Matko die intravenöse Einverleibung von 1 g Chinin deutliche Blutdrucksenkung und Erhöhung der Pulsfrequenz hervor.

Weiters kommt dem Chinin die Fähigkeit zu, die glatte Muskulatur der Milz und Gebärmutter zur Kontraktion zu bringen, worauf die Verkleinerung der Milz nach Einverleibung von grossen Chinindosen, 1,2 g pro 10 kg Körpergewicht (Mosler, Landois, Piorry u. a.), und das Auslösen der Wehen nach Chiningenuss (Bäcker) zurückgeführt werden. Wieweit nun das Chinin auf die glatte Muskulatur anderer, für die Zusammensetzung des Leukozytenbildes des Blutes in Betracht kommender Organe, wie z. B. des Darmes, speziell der Zotten desselben, der Lymphdrüsen und der Lymphgefässe einwirkt, ist derzeit unseres Wissens nicht bekannt.

Dass Chinin die Vorgänge im Lymphsystem beeinflussen kann, haben die Untersuchungen von A. Asher und W. J. Gries zur Genüge klargelegt, indem dieses Mittel, freilich nur in grossen Dosen, einerseits die Wirkung der Lymphagoga I. Art (Heidenhain) hemmen, eventuell auch unterdrücken und andererseits bei intravenöser Zuckerinjektion den Abfluss der Lymphe noch weiter steigern kann.

Endlich hemmt das Chinin die Ausscheidung der Harnsäure (Kerner, Horbaczewski), des Harnstoffes (Zunz), der Harnschwefelsäure (Kerner), nach Bauer und v. Bock den Gasaustausch und hat endlich nach Moldovan deutliche Hemmung der Sauerstoffatmung, besonders in der Hirnrinde zur Folge.

Inwieweit nun diese verschiedenen Reaktionen des Chinins im Organismus für die Veränderungen in der Zusammensetzung des Leukozyten-

bildes nach Chinininjektionen bei unseren 30 Fällen in Betracht kommen, entzieht sich derzeit unserer Beurteilung. Dass aber einzelne derselben das Leukozytenbild zu beeinflussen imstande sind, geht aus anderweitigen Erfahrungen zur Genüge hervor. Wir brauchen z. B. nur auf die Bedeutung der Vasomotoren für die Befunde an den Leukozyten des strömenden Blutes hinzudeuten, wobei die Befundänderungen des Blutes, hervorgerufen durch die Vasomotoren, nicht auf einer Mehr- oder Minderleistung seitens der Blutbildungsstätten beruhen, sondern lediglich eine Folge flüchtiger Veränderungen in der Weite bestimmter Gefässbezirke und dadurch bedingte abnorme Verteilung des Blutes darstellen. Die Abnahme bzw. Vermehrung der Leukozyten kann bei derartigen Zuständen 30—50 pCt. und noch mehr betragen.

Dieser Faktor, d. i. Beeinflussung der Vasomotoren durch das Chinin, findet neben der Berücksichtigung der Hemmung der hämopoetischen Organe durch dieses Mittel, wie sie von Horbaczewski und Binz angenommen wird, z. B. bei der Erklärung jener 16 Fälle berechtigte Annahme, welche auf die Chinininjektion mit einer Verminderung der Leukozytenzahl bei gleichbleibender prozentueller Zusammensetzung reagiert haben. Bei der Erklärung der übrigen Fälle, welche auch qualitative Veränderungen im Leukozytenbilde erkennen liessen, müssen jedoch nebst Veränderungen in der Weite bestimmter Gefässbezirke noch andere Wirkungsfaktoren des Chinins, vor allem eventuelle Kontraktion der glatten Muskulatur in den Darmzotten, Lymphdrüsen und Lymphgefässen und dadurch bedingte Expression der dortselbst lagernden Zellen berücksichtigt werden, wobei auch die Beeinflussung der Produktion sowie des Abflusses der Lymphe durch Chinin herangezogen werden müsste. Vor allem drängt uns zu dieser Annahme das eigentümliche Wechselspiel in der qualitativen Zusammensetzung des Leukozytenbildes einzelner Fälle nach Chinininjektionen, wobei uns zur Erklärung dieser Erscheinung zumeist nicht bloss ein Angriffspunkt des Chinins genügt, sondern mehrere derselben herangezogen werden müssen.

Definitive Klärung der Tatsache, wieweit dieser oder jener Faktor beim Verhalten eines Falles gegenüber dem Chinin mitbestimmend wirkt, dürfte in anbetracht verschiedener, zumeist unüberbrückbarer Schwierigkeiten kaum herbeigeführt werden. Wir selbst traten an einen Teil der erwähnten Aufgabe mit mehreren Versuchsanordnungen bei Hunden heran, bei denen es aufs Studium der qualitativen und quantitativen Veränderungen im Leukozytenbilde sowohl in der Milzvene als auch im peripheren Blute ankam. Leider mussten wir uns vorläufig nur auf das Studium der Vorgänge in der Milz beschränken, obwohl uns gerade dieses Organ für unsere Art des Studiums nicht ganz entsprechend erschien. Vor allem deswegen nicht, weil die Milz im hämopoetischen System und auch in der Hämopoese eine Sonderstellung einnimmt und andererseits im Gegensatz zum Knochenmark keine charak-

teristische, nur ihr allein zukommende Zellart produziert. Auch ist man des weiteren selbst über die Natur der Zellen in der Milzpulpa nicht einig, indem man sie bald als Zellart sui generis, bald lediglich als Lymphozyten und endlich als grosse Mononukleäre auffasst. Beim Hund selbst betrachtet C. Klieneberger und W. Carl die Milz nur als Lymphozytenproduktionsstätte, weil die blutreiche Pulpa meist nur rundkernige Zellen, dann polynukleäre Elemente und nur spärlich Uebergangszellen enthält.

Trotz alledem haben die Versuche an Hunden einige bemerkenswerte Aufschlüsse einerseits über die Einwirkung des Chinins auf die Milz und andererseits über das Verhalten der Leukozyten im peripheren Stromkreis ergeben. Die Versuche selbst bestanden vor allem darin, dass bei Hunden in leichter Morphin-Chloroform-Aether-Narkose die Milz knapp vor und in bestimmten Intervallen nach der intravenösen Chinininjektion durch die operativ angelegte Bauchdeckenwunde hervorgezogen und, nach Aufziehen des Milzvenenblutes in zwei Melangeure (zwecks Kontrolle!) sowie Versorgen der blutenden Stelle, wieder in die ursprüngliche Lage versenkt wurde.

Die Gewinnung des Milzvenenblutes geschah durchwegs durch Einschneiden irgend eines der zahlreichen Aeste der Milzvene ziemlich nahe an der Austrittsstelle derselben aus der Milz. Für die Betrachtung der Verhältnisse im peripheren Kreislauf haben wir bei allen Hunden das Blut aus den Ohrkapillaren gewählt und gleichzeitig mit dem Aufziehen des Blutes in die Melangeure Abstrichpräparate sowohl von diesem Blut als auch von der Milzvene angefertigt. Die Auszählung der Leukozyten wurde an beiden Stellen soweit als möglich gleichzeitig und in gleichen Intervallen wie $^1/_4$, $^1/_2$, 1, 2 und 3 Stunden nach der Injektion ähnlich wie beim Menschen vorgenommen.

Nebenbei sei bemerkt, dass bei allen Hunden strengstens darauf gesehen wurde, dass sie innerhalb der letzten 15 Stunden vor der Operation keine Nahrung bekommen haben, weil die Verdauung nach den Untersuchungen von F. Weidenreich, Löwit, Schwenkenbecher und Siegel, die Leukozyten in der Milzvene quantitativ und qualitativ beeinflusst. Es möge daselbst auch vorausgeschickt werden, dass nach Vierordt, Hirt, Weidenreich u. a. der Gehalt der Vena lienalis an weissen Blutzellen stets höher als in der zuführenden Arterie und in anderen Gefässbezirken ist, was auch bei allen unseren Hunden vor der Injektion des Chinins der Fall war. Auch ergab ein entsprechend durchgeführter Kontrollversuch, dass eine vorsichtig ausgeführte Morphin-Chloroform-Aether-Narkose beim Hunde keine Veränderung in dieser Richtung und auch sonst nicht qualitative oder quantitative Verschiebungen im Leukozytenbilde der Milzvene und des peripheren Blutes hervorruft.

Die Einverleibung des Chinins wurde stets in die Vena jugularis externa sin. vorgenommen und zwar bei zwei Hunden mit verhältnismässig grossen Chinindosen (0,3 g Chin. bisulf.) und bei zwei anderen Hunden mit ganz kleinen Gaben von 0,066 g Chinin auf 10 kg Körpergewicht berechnet.

Die Auszählung der Leukozyten im Milzvenenblut und im peripheren Kreislauf ergab bei den Hunden nach der Einverleibung des Mittels, dass

grosse Chinindosen = 0,3 g pro 10 kg Körpergewicht

1. beim Hunde I der Kurve 1 und 2 eine, bereits in der ersten Viertelstunde nach der Injektion einsetzende Verminderung der Leukozytenzahl in der Milzvene um etwa 45 pCt. zur Folge hatte, auf Kosten aller drei Hauptarten derselben und im Ohrvenenblute auf Rechnung der Lymphozyten und teilweise der Mononukleären. Die Verminderung erreichte an beiden Stellen bereits in der ersten halben Stunde den tiefsten Stand und verblieb auf demselben im strömenden Blute, während sich die Leukozytenzahl in der Milzvene vorübergehend um etwa 2500 auf Kosten der Neutrophilen zu Beginn der ersten Stunde nach der Injektion erhob. Die Menge der Leukozyten in derselben blieb jedoch andauernd um etwa 3—4000 höher als im peripheren Kreislauf.

2. Der zweite Hund (Hund II der Kurve 1 und 2) verhielt sich der grossen Chininmenge gegenüber wie jene neun Männer, welche mit einer Erhöhung der Leukozytenzahl reagiert haben. Bei ihm trat ebenfalls in der ersten Viertelstunde eine Vermehrung der weissen Blutzellen auf Kosten der Neutrophilen ein. Derselben folgte eine geringe Abnahme, um dann abermals bis zur dritten Stunde um etwa 30 pCt. über das Ursprüngliche wieder auf Rechnung der Neutrophilen und in kaum nennenswerter Weise der Lymphozyten und Mononukleären hinaufzuschnellen. Im vollen Gegensatz dazu nahm aber die Zahl der Leukozyten in der Milzvene mit Beteiligung aller drei Hauptarten in der ersten Viertelstunde etwas ab und verblieb dann auf dieser Stufe bis zum Abbruch des Versuches stehen. Die absolute Zahl der Neutrophilen nahm trotzdem noch weiterhin allmählich ab, während sich jene der beiden anderen Zellarten dafür vikariierend hob. Die Menge der Leukozyten in der Milzvene verblieb nur in der ersten Stunde höher als im peripheren Kreislauf und fiel dann um etwa 3000 unter das Niveau der Leukozytenkurve daselbst.

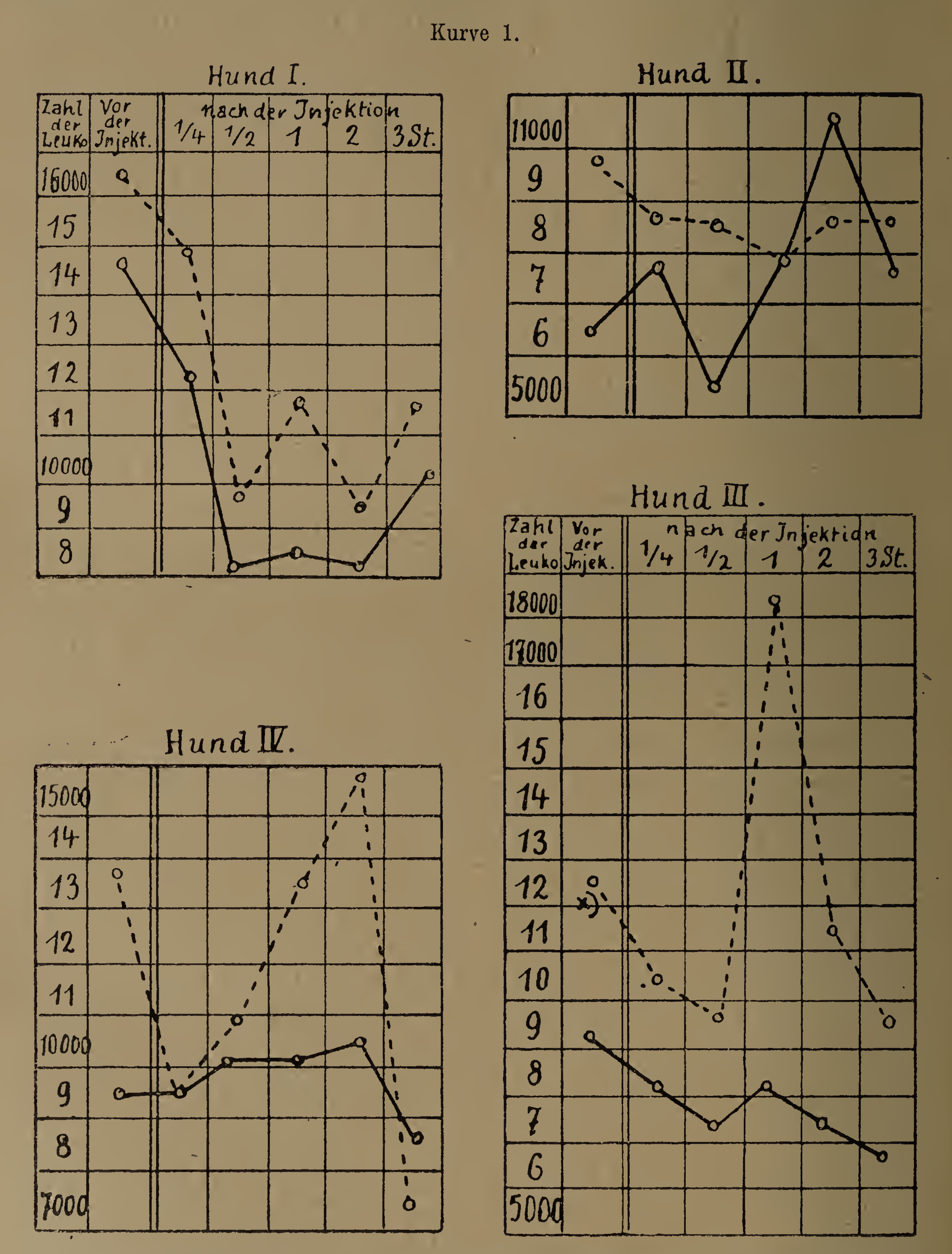
Kleine Dosen des Chinins = 0,066 g pro 10 kg Körpergewicht

1. ergaben beim Hunde III der Kurve 1 und 3 im peripheren Blut allmähliche Abnahme der Leukozyten um etwa 30 pCt. bis zur Beendigung des Versuches, an der sich hier nur die Polynukleären beteiligt haben, während die beiden anderen Zellarten eine geringe Zunahme erfuhren. In der Milzvene dagegen nahm die Leukozytenkurve einen ganz auffallenden Verlauf, indem es nach anfänglicher Abnahme der weissen Blutzellen um etwa 20 pCt. auf ausschliessliche Kosten der Polynukleären zu einer enormen Steigerung der Ausschwemmung der Leukozyten aus derselben kam. Dieselbe setzte nach der ersten halben Stunde ein, erreichte bis zur ersten Stunde den Höhepunkt und fiel dann steil bis zur nächsten ab. Die Erhöhung ging hauptsächlich auf Kosten der Neutrophilen vor sich, wobei sich noch die Mononukleären in geringem Ausmasse beteiligten. Die Zunahme der Leukozyten betrug das Doppelte, d. i. etwa 9000 von der ursprünglichen Zahl. Der Gehalt der Milzvene an weissen Blutzellen blieb während der ganzen Versuchsanordnung höher als im peripheren Blutstrom.

2. Aehnliche Verhältnisse in der Milzvene finden wir auch beim Hund IV der Kurve 1 und 3, indem der anfänglichen, sturzförmigen Abnahme der Leukozyten

(Kurve 1, Fall IV) um etwa 40 pCt. auf Kosten aller drei Zellarten eine stark vermehrte Ausschwemmung derselben mit alleiniger Beteiligung der Neutrophilen folgte. Die Steigerung machte sich bereits in der ersten halben Stunde bemerkbar,

Kurve 1.

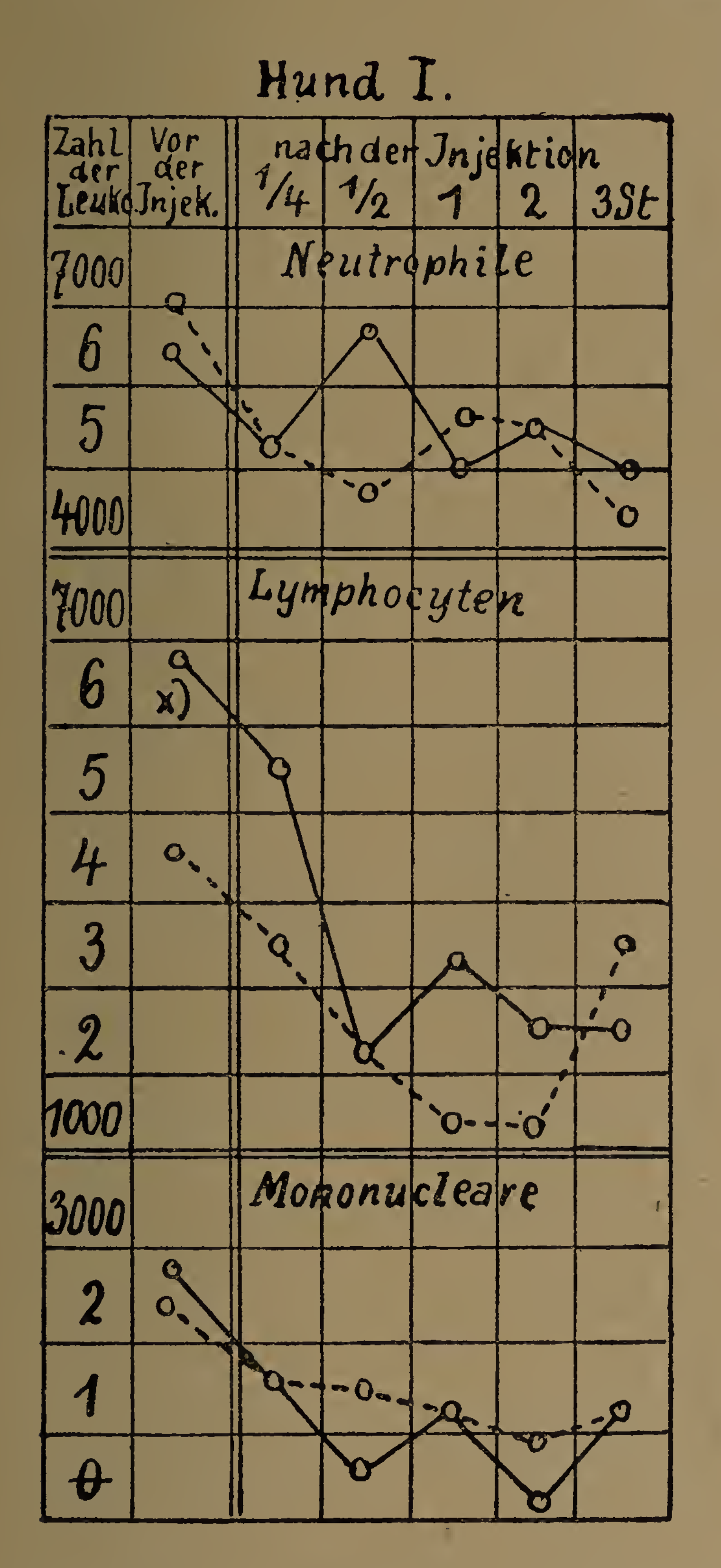


*) Die ausgezogene Linie demonstriert das Verhalten der Leukozyten im peripheren Blute; die punktierte Linie der Leukozyten in der Milzvene.

stieg langsamer als beim Hund I an und erreichte erst am Beginn der zweiten Stunde den Höhepunkt, um dann rapid bis zur nächsten Stunde abzufallen. Im Gegensatz dazu blieb die Leukozytenzahl des peripheren Kreislaufes im quantitativen und qualitativen Sinne durch das Chinin unbeeinflusst.

Die Untersuchung der Hunde ergab hiermit sowohl am peripheren als auch am Milzblut nach intravenöser Einverleibung verschieden grosser Chiningaben eine Fülle interessanter Befunde, denen an der Spitze die Tatsache steht, dass in der Milzvene bei sehr kleinen Dosen dieses Mittels nach der anfänglichen mehr oder minder stark ausge-

Kurve 2.



*) Die ausgezogene Linie demonstriert das Verhalten der Leukozyten im peripheren Blute; die punktierte Linie der Leukozyten in der Milzvene.

sprochenen Abnahme der Leukozyten eine stark vermehrte Ausschwemmung der weissen Blutzellen einsetzte, deren Beginn in die erste Viertel- oder halbe Stunde fiel. Die Erhöhung der Leukozytenzahl betrug in einem Falle 6000 und im anderen etwa 9000, was in diesem Falle an 100 pCt. der Erhöhung heranreicht. Sie erreichte den Höhepunkt entweder bereits in der ersten oder in der zweiten Stunde und fiel beidemale steil bis zur nächsten Stunde ab. Besonders wichtig erscheint es, dass es sich bei diesen enormen Ausschwemmungen der

Leukozyten zumeist um keine Elemente handelte, welche der Milz entstammen könnten, sondern dass die Erhöhung in beiden Fällen (siehe Kurve 3, Hund III und IV) hauptsächlich auf Kosten der Neutro-

Kurve 3.

philen stattfand, während sich daran die Lymphozyten fast gar nicht und die Mononukleären nur beim Hund III mit einem Prozentsatz von etwa 20 beteiligt haben. Die erhöhte Ausschwemmung der Leukozyten in die Milzvene machte sich im peripheren Blut beider Fälle zu

diesem Zeitpunkt in einer geringen Erhöhung der Leukozytenkurve bemerkbar[1]).

Schwierig erscheint die Beantwortung der Frage, wie dieses eigentümliche Phänomen zustande gekommen war und woher die vielen Polynukleären stammten. Dass es sich bei denselben um keine Jungformen, d. h. eben gebildete Elemente gehandelt hat, ergab die morphologische Betrachtung derselben in den Abstrichpräparaten, in denen wir auch die Vorstadien derselben wie Myelozyten usw. absolut vermissen mussten. Die Neutrophilen wiesen alle Merkmale auf, welche den vollentwickelten Zellen dieser Reihe entsprechen, ein Umstand, der hinweisen könnte, dass die erhöhte Ausschwemmung der Leukozyten weniger auf der Reizung des Knochenmarkes und erhöhter Produktion derselben beruhe, als vielmehr dass die Unmasse der Polynukleären aus den Reservestätten und -depots, vor allem Darmzottengefässen usw., stammen dürfte, aus welchen sie unter der Einwirkung des Chinins entweder direkt oder indirekt in die Blutbahn ausgepresst wurden. Gegen die Annahme, dass diese Zellen infolge Expression aus dem Depot der Milz stammen könnten, spricht die Tatsache, dass wir bei der erwähnten Dosis keine Verkleinerung der Milz und keine makroskopisch sichtbaren Kontraktionen der glatten Muskulatur an derselben erkennen konnten, wie sie z. B. J. Bulgak nach intravenöser Einverleibung von 5—6 g Chinin an Hundemilzen beobachtet hat.

Im Gegensatz zu den kleinen Dosen des Chinins lassen grosse Gaben desselben dieses eigentümliche Phänomen in der Milzvene vermissen. Die Einverleibung derselben ergab in einem Falle eine sturzförmige Abnahme der Leukozytenzahl bis zur ersten halben Stunde, um dann auf der verminderten Zahl zu verbleiben. Im zweiten Falle war die Herabsetzung nur angedeutet, so dass im grossen und ganzen die Leukozytenkurve der Milzvene nur wenig durchs Chinin berührt war. In beiden Fällen beteiligten sich an der Abnahme alle drei Hauptarten der Leukozyten, während eine kleine Erhöhung beim Hunde I am Beginn der ersten Stunde lediglich durch Ausschwemmung der Polynukleären entstand.

Die Vorgänge im Ohrblut selbst differieren mit Ausnahme des Hundes I, bei dem die quantitative Kurve an beiden Stellen gleichen Verlauf nahm, wesentlich von jenen in der Milzvene. Im allgemeinen aber zeigt das Studium derselben, dass Chinin im peripheren Kreislauf des Hundes ähnliche Verhältnisse wie beim Menschen geschaffen hat, indem sich daselbst z. B. nach der Einverleibung einer grossen Dosis des Chinins bei einem Hunde abnorm stark ausgeprägte Abnahme der

1) Bei dieser enormen Erhöhung der Leukozytenzahl in der Milzvene halte ich in beiden Fällen Fehler für ausgeschlossen, da die Auszählung der beiden Melangeure annähernd dieselben Zahlen ergab.

Leukozyten einstellte und beim Hunde II gerade das Gegenteil davon, eine Erhöhung derselben, eintrat. Im ersten Falle beteiligten sich an der Verminderung hauptsächlich die Lymphozyten und nur teilweise die beiden anderen Zellarten, während die Zunahme der weissen Blutzellen im Ohrblut des zweiten Hundes lediglich durch vermehrtes Auftreten von Polynukleären im peripheren Blutkreislauf entstand. Diese Erhöhung spiegelte sich bemerkenswerterweise nicht im Leukozytenbild der Milzvene ab, woselbst im selben Zeitpunkt sogar eine geringe Abnahme der weissen Blutzellen zu verzeichnen war.

Viel weniger ausgeprägt waren die Veränderungen im peripheren Blut nach Einverleibung von ganz kleinen Dosen des Chinins. Beim Hunde IV traten darnach weder in der qualitativen noch quantitativen Richtung Verschiebungen im Leukozytenbild ein, während beim zweiten Hund eine geringe Abnahme der Leukozyten unter alleiniger Beteiligung der Polynukleären in Erscheinuug trat.

Das abnorme Verhalten der Leukozyten sowohl im peripheren Kreislauf als auch in der Milzvene der Versuchstiere im Anschluss an die intravenösen Chinininjektionen spricht ähnlich wie beim Menschen dafür, dass bei den Verschiebungen in der Zahl und Zusammensetzung der Leukozyten eine Reihe von Momenten und die verschiedenen Reaktionen des Chinins im Organismus mitbestimmend wirken; umsomehr, als den Verschiebungen in der Milzvene und im Ohrblut kein einheitlicher Charakter zukommt und dieselben sowohl im quantitativen als auch qualitativen Sinne wesentlich voneinander differieren können. Welche Komponente aber dabei das Verhalten der Leukozyten bei diesem oder jenem Fall entscheidend beeinflusst, bleibt vorderhand dahingestellt. Jedenfalls aber deuten unsere Versuche an Hunden und Mäusen dahin, dass Chinin bei einmaliger Einverleibung und in therapeutischen Dosen die Produktionsfähigkeit der Milz nicht hemmt und per analogiam geschlossen auch jene des Knochenmarks nicht beeinträchtigen dürfte. Denn bei allen vier Versuchshunden blieb der Gehalt der Milzvene an Leukozyten im allgemeinen weit höher als im Ohrblut, auch dann, wenn ihnen grössere Chiningaben einverleibt wurden. Es bleibt deswegen die Frage berechtigt, welches Schicksal der Unmasse der Leukozyten zuteil wird, die bei der Abnahme derselben z. B. von 16000 auf 8000 nach Chinin aus dem peripheren Kreislauf verschwindet. Binz und Horbaczewski führen die Abnahme auf Hemmung der hämopoetischen Organe in der Hämopoese durch das Chinin zurück, wobei Horbaczewski noch dazu Herabsetzung des Zerfalls der weissen Blutzellen annimmt. Die Versuche an Hunden und auch an den Mäusen sprechen jedoch gegen den Bestand einer derartigen Hemmung der Blutbildungsstätten, sowie auch dafür, dass unter Umständen bei abnormer Abnahme der Leukozyten eventueller Zerfall oder wenigstens eine Retention derselben an einer unbekannten Stelle des Organismus

stattfinden dürfte. Denn im Falle verminderten Zerfalls der Leukozyten nach Chinin, wie es Horbaczewski annimmt, müsste die Menge derselben im peripheren Kreislauf höher oder wenigstens gleich jener im Milzblut sein, was jedoch bei unseren vier Versuchstieren nur einmal (Hund IV) und auch da nur vorübergehend der Fall war.

Des weiteren konnte auch bei unseren Versuchen die von J. Bulgak im Jahre 1870 an Nativpräparaten des Milzvenenblutes erhobenen Befunde, dass sofort im Anschluss an die intravenöse Chinininjektion erhöhte Ausschwemmung der Leukozyten aus der Milzvene stattfindet, mit Melangeur und Zählkammer nicht bestätigt werden.

Endlich hätten wir noch an dieser Stelle bezüglich der Zusammensetzung der Zellen in der Milzvene der Hunde nach Chinininjektion nachzuholen, dass bei zwei Hunden die Zahl der Reizungszellen innerhalb der ersten Stunde nach der Einverleibung des Chinins 2 pCt. bzw. 4 pCt. erreichte, wobei sich auch bei einem Hunde drei Zellen mit zwei an den Polen derselben befindlichen unreifen Kernen befanden. Einzig dastehend war der Befund, dass wir bei einem Hunde eine halbe Stunde nach der Injektion in den Abstrichpräparaten mehrere Nester von zusammenhängenden Lymphoidzellen fanden, von denen eines mehr als 70 derselben umfasste.

Die günstige Beeinflussung der Malariaanämie durch die Chininmedikamention ist eine altbekannte Tatsache und fand speziell in den früheren Jahrzehnten bei der Bekämpfung verschiedener Anämieformen berechtigten Anklang. Einzelne Unannehmlichkeiten jedoch, mit denen der Chiningenuss unter Umständen verbunden sein kann, dürften dazu beigetragen haben, dass dieses Mittel mehr und mehr der Vergessenheit in dieser Hinsicht anheimfiel und von anderen Mitteln verdrängt wurde. Praktisch findet diese Eigenschaft des Chinins nur mehr selten Berücksichtigung, obwohl derselben in den meisten Werken über die Therapie (Ortner u. a.) Erwähnung getan wird.

Der glänzende Erfolg, den Dozent Zweig und ich bei einem Perniziosafall durch blosse intravenöse Chinininjektionen erzielt haben, spricht jedoch dafür, dass man dieser Art der Medikamentation in der Bekämpfung schwerer Erscheinungen bei der Anaemia perniciosa Platz einräumen sollte.

In unserem Falle hat es sich um einen 34 jährigen Landstürmer gehandelt, bei dem die Perniziosa von Fieber (bis 38,5°), Oedem an den Knöcheln und starker Hinfälligkeit und Schwäche begleitet war, so dass Patient unfähig war, sich im Bette aufzusetzen. Ausserdem bestand bei ihm in der Regio sublingualis ein etwa guldenstückgrosses Geschwür mit übelriechender Absonderung, das nach vorne bis zu den Zähnen und nach hinten fast bis zur Zungenbasis reichte. Der Blutbefund ergab 3 200 000 Erythrozyten, Färbeindex 1,2 und 6300 Leukozyten. Die

Therapie bestand nur im Wasserstoffgurgeln und in mehreren intravenösen Chinininjektionen von 0,3—0,5 g Chinin. bisulf., jeden zweiten Tag ausgeführt, weil beim Patienten infolge Verwechslung eine Tropikaerkrankung angenommen wurde.

Der Erfolg der Chinininjektionen war in diesem Falle ganz überraschend. Die Temperaturerhöhung verschwand nach der zweiten Injektion und das Geschwür war ohne andere Therapie bereits nach der vierten Injektion in Verschwinden begriffen. Desgleichen besserte sich auch ungemein rasch der Allgemeinzustand, die Oedeme verschwanden, der Appetit hob sich und bereits am 10. Tage nach der Einlieferung konnte Patient ohne Mithilfe herumgehen.

Die Beobachtung dieses Falles lehrt somit, dass der Versuch mit intravenöser Einverleibung des Chinins bei Fällen von Anaemia perniciosa und auch anderen Anämieformen nicht unberücksichtigt bleiben sollte, nachdem zumeist diese Art der Applikation des Mittels selten auf Schwierigkeiten stösst. Speziell in jenen Fällen, wo die Exstirpation der Milz infolge zu weit vorgeschrittener Erscheinungen der Perniziosa nicht in Betracht gezogen werden kann, sollte ein diesbezüglicher Versuch zwecks Besserung des Allgemeinbefindens nicht unterbleiben. Um so berechtigter wäre diese Therapie bei solchen Fällen, nachdem die tierexperimentellen Studien von Domenico Sandro, Valenti und von uns ergeben haben, dass Chinin die Blutbildungsstätten reizt und deren Produktionsfähigkeit enorm erhöht. Freilich wird man sich dabei nur auf einzelne intravenöse Chinininjektionen beschränken müssen, da nach Valenti länger dauernde Chininmedikamention, bemerkenswerterweise besonders in kleinen Dosen, atrophische Veränderungen im Knochenmark und in der Milz zur Folge haben soll.

Bei leukämischen Erkrankungen selbst wird jedoch das Chinin auch fernerhin infolge des Reizes auf die erkrankten Organe gemieden werden müssen, zudem die im Anschluss an intravenöse Injektionen von 1 g Chinin zwar auftretende Verminderung der Leukozytenzahl auch hier, ähnlich wie bei unseren 30 Fällen, nur vorübergehenden Charakters sein dürfte.

Literaturverzeichnis.

Appert und Arnold, Virchow's Arch. Bd. 71. — Arnold, Virchow's Arch. Bd. 107. — L. Asher und J. W. Gies, Zeitschr. f. Biol. Bd. 40. — Bäcker, Arch. f. klin. Med. Bd. 70. — Bastianelli, R. acad. med. di Roma. 1892. — Binz, Arch. f. mikroskop. Anat. 1867. — Derselbe, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1867. — Derselbe, Experimentelle Untersuchung und Wesen des Chinins. 1868. — Derselbe, Das Chinin. Berlin 1876. — Derselbe, Arch. f. exper. Pathol. 1876. 1877. — Derselbe, Vorlesungen über Pharmakologie. 1886. — Derselbe, Annal. intern. de pharmakodyn. 1898. — Derselbe, Virchow's Arch. Bd. 47, 73 u. 89. — v. Bock und Bauer, Arch. f. klin. Med. Bd. 79 u. 88. — J. Bulgak, Virchow's Arch. Bd. 69. — v. Decastello und Krjukoff, Struktur der Blutzellen. Wien 1911. — Th. W.

Engelmann, Arch. f. Anat. u. Phys. Bd. 85. — Flemming, Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 20. — Graziani, Arch. f. Hyg. Bd. 73. — Grünspann, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 48. — Gürber, Münch. med. Wochenschr. 1902. — Horbaczewski, Sitzungsbericht d. Wiener Akademie d. Wissensch. 1891. — Jerusalemsky, Ueber phys. Wirkung des Chinins. 1875. — Juspa und Rinaldi, Folia haemat. Arch. 16. — H. J. Hamburger und E. Hekma, Zeitschr. f. Biol. Bd. 9. — Hayem, Du sang et deses alt anat. Paris 1889. — Hecht und Matko, Wiener klin. Wochenschr. 1917. — Hildebrand und Thomas, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59. — Kerner, Pflüger's Arch. Bd. 5 u. 7. — C. Klieneberger und W. Carl, Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. 1912. — Köhler, Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med. 1877. — Derselbe, Zeitschr. f. d. ges. Naturwiss. f. Sachsen. Bd. 49. — Külz, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 16. — M. Landowsky, Arch. f. path. Anat. Bd. 84. — Löwit, Folia haemat. Bd. 4. — Martin und Walter, Inaug.-Diss. Giessen 1868. — Moldovan, Bioch. Zeitschr. 1912. — Mosler, Leukämie. 1873. — Derselbe, Krankheiten des myeloplastischen Apparates. 1875. — H. F. Müller. Arch. f. klin. Med. Bd. 48. — H. Oelhofen, Folia haemat. Bd. 18. — S. Ollino, Bollet. delle e med. 1910. — Pappenheim und Ferrata, Folia haemat. Bd. 10. 1913. — Pérone, Lo Sperimentale. 1907. — Piorry, Arch. Gen. d. med. 1847. — R. Ploch, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. — Römer, Berl. klin. Wochenschr. 1891. — Derselbe, Virchow's Arch. 1891. — Dom. de Sandro, Rif. med. Vol. 18. — Scharrenbroich, Inaug.-Diss. Bonn 1867. — Scharrenbroich und Binz, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1867. — Schilling-Torgau, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 16. — L. Schuhmacher, Arb. a. d. path. Inst. zu Dorpat. 1894. — Schwenkenbecher und Siegel, Arch. f. klin. Med. Bd. 92. — Treutlein, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 15. — Türck, Blutbild bei Infektionskrankheiten. 1898. — Derselbe, Klinische Hämatologie. 1912. — A. Valenti, Arch. Ital. biol. 1911. — Weidenreich, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 58. — Wilkinson, Brit. med. journ. Vol. 96. — Th. M. Wilson, Amer. journ. phys. Vol. 29. — Zahn, Zur Lehre der Entzündungen und Eiterungen. 1867. — Zweig und Matko, Wiener klin. Wochenschr. 1916.

XVII.

Ueber Immunität.

Von

Dr. **Heinrich Böing** (Lichterfelde).

I.

Das, was man heute unter dem Worte Immunität versteht, entspricht nicht mehr dem Sinne, der ihm zur Zeit seiner Entstehung beigelegt wurde, als Jenner und seine Nachfolger der Ueberzeugung waren, dass die Kuhpockenimpfung den Geimpften für sein ganzes Leben gegen die echten Pocken schütze. Dieser Auffassung war das Wort Immunität angepasst; es drückte genau aus, was es etymologisch bedeutet: Gefeitsein vor der Seuche, Seuchenfestigkeit. Als sich später, etwa von den zwanziger Jahren des 19. Jahrhunderts an, herausstellte, dass jene Ueberzeugung irrig war, weil auch zahlreiche, mit vollem Erfolg Geimpfte an den echten Pocken erkrankten und starben, hätte man aus logischen Gründen auch den Namen Immunität aufgeben und durch eine andere, der neuen Erkenntnis entsprechende Bezeichnung ersetzen müssen; aber, wie so oft, waren auch hier Sprache und Gewohnheit stärker als die Einsicht; man behielt den alten Namen bei und schob ihm, ohne sich des inneren Widerspruchs zwischen Wort und Erfahrungstatsachen bewusst zu werden, eine Bedeutung unter, die er niemals beanspruchen kann; man machte den absoluten Begriff zum relativen, sprach von langsam abklingender, erlöschender Immunität, von Resten derselben, die in dem früher vollständig immunen Organismus zurückgeblieben seien, und kam so, bei Lichte besehen, zu der Gleichung: immun = nicht immun. Einem konsequenten Denker konnte das schwerlich verborgen bleiben; denn die Immunität eines Organismus besteht darin, dass er den Angriffen des Krankheitserregers unzugänglich, sicher vor der Erkrankung ist; verliert er diese Eigenschaft, erhält der Krankheitserreger Gewalt über ihn, was sich durch die alsbald einsetzenden Krankheitserscheinungen ankündigt, so ist der Organismus nicht mehr immun, nicht mehr seuchenfest, gleichgültig, ob die Krankheitserscheinungen schwere oder leichte sind. Zwischen beiden Fällen besteht also ein kontradiktatorischer Gegensatz, der durch keine Wortklauberei aus der Welt geschafft werden kann, auch nicht durch den gewöhnlichen, ziemlich gedankenlos ausgesprochenen Einwurf, dass es doch, wie die Beobachtung

am Krankenbett zeige, verschiedene Grade der Immunität geben müsse, weil die Geimpften in der Regel leichter erkrankten als die Nichtgeimpften oder die Wiederimpfung bei den Geimpften bald vollen, bald nur rudimentären oder gar keinen Erfolg habe. Dass sich durch diese Scheinbeweise manches harmlose Gemüt täuschen lässt, ist nicht zu verwundern; denn logisches Denken pflegt nicht die starke Seite der gewöhnlichen Sterblichen zu sein; dass aber auch sehr gelehrte und als Autoritäten der Wissenschaft gefeierte Herren von solchen logischen Seitensprüngen nicht frei sind, beweist leider jede Durchsicht auch der neuesten Arbeiten über die Pocken- und Impffrage. Nur aus diesem Grunde halte ich es für nötig, hier noch zu sagen, dass jene Einwürfe scheitern an der unverrückbaren Bedeutung des Wortes Immunität, die es nicht zulässt, dass Stufen, Reste, ein Plus und Minus von Immunität angenommen werden. Dagegen erleidet die Richtigkeit der Beobachtungen, welche zu dieser falschen Namengebung führen, keinerlei Abbruch; sie kommen vielmehr restlos zu ihrem Recht, wenn man das Wort Immunität nur für die Fälle beibehält, in welchen sich der Organismus tatsächlich dauernd seuchenfest zeigt, für alle die Fälle aber, in welchen er sich anfällig erweist, eine neue, der Wirklichkeit entsprechende Benennung anwendet. Als solche empfehle ich von biologischen und Darwin'schen Gesichtspunkten aus das Wort Resistenz oder Repulsion (Widerstandsvermögen, Abwehr); es entspricht nicht nur allen Anforderungen, die die Erfahrungstatsachen an ein solches Wort stellen, sondern bezeichnet auch sehr gut die Vorgänge, die sich beim feindlichen Zusammentreffen von Erregern und Organismus in letzterem abspielen; wie alle lebende Substanz wehrt sich auch der tierische Organismus gegen die aus der Aussenwelt auf ihn eindringenden Schädlichkeiten, mögen sie mechanischer oder parasitärer Natur sein; nach dem allgemein gültigen Gesetz der Selbsterhaltung leistet er ihnen aktiven Widerstand und sucht sie durch eigene Abwehrmittel zu vernichten. So entsteht zwischen beiden ein wahrer Kampf, dessen Ausgang abhängt von der Lebensenergie und dem Anpassungsvermögen der Erreger einerseits und von der Grösse der Abwehrkräfte des Organismus andererseits. Schlägt dieser die Angriffe jener von vornherein ab, so dass sie garnicht in ihm zur Ansiedlung und Entwicklung kommen, so bleibt sein status quo erhalten; kann er ihr Eindringen nicht verhindern, so wird der Kampf in ihm fortgesetzt, als dessen sichtbare Zeichen wir die Krankheitserscheinungen auftreten sehen; die Schwere der Krankheit ebenso wie ihr Ausgang — Genesung oder Siechtum und Tod — hängt ab von dem Stärkeverhältnis, in welchem Angreifer und Verteidiger zueinander stehen. Von diesen Gesichtspunkten aus ist man nur im ersten Falle berechtigt, von Immunität des Organismus zu sprechen, in allen anderen Fällen, d. h. sobald Krankheitserscheinungen auftreten, kann nur von einer grösseren oder geringeren Widerstandsleistung, Resistenz des Organismus gegen die Erreger die

Rede sein. Dieser Ausdruck aber bezeichnet den ganzen Hergang auch besser als der Ausdruck Disposition oder Empfänglichkeit, weil letzterer dem Organismus lediglich eine passive Rolle im Prozess zuweist, jener dagegen seine Aktivität zur Voraussetzung hat: Disposition bedeutet eben nichts als verminderte Resistenz. So macht die „Resistenz" Missverständnisse unmöglich: ihren höchsten Grad, der jede Betätigung der Erreger ausschliesst, mag man als Immunität bezeichnen; alles andere aber, was bisher als Abklingen oder Reste von Immunität galt, fällt unter den Begriff der stärkeren oder schwächeren Resistenz des Organismus. Ferner weist die neue Bezeichnung darauf hin, dass es für den Ausgang des Prozesses nicht allein auf die Abwehrkräfte des Organismus, sondern auch auf die Stärke der Angriffskräfte, mit anderen Worten auf die Lebensenergie (Virulenz) der Erreger ankommt; beide können sich innerhalb so weiter Grenzen bewegen, dass ihr Kampf in grosser Mannigfaltigkeit verlaufen, d. h. die Krankheit in den verschiedensten Formen nach aussen zutage treten kann. Bezeichnet man die Angriffskraft der Erreger je nach ihrer Stärke mit E, E_1, E_2, E_3, — — E_n, die Resistenz des Organismus mit R, R_1, R_2, R_3, — — R_n, so sieht man ohne weiteres, wie gross die Verschiedenheiten sein können, wenn verschiedene Glieder der E-Reihe mit verschiedenen Gliedern der R-Reihe in Wechselwirkung treten. Die klinische Beobachtung beweist die Richtigkeit dieser theoretischen Erörterung.

II. Ursachen der Resistenz.

Entsprechend der Entstehungsgeschichte des Begriffs ist im Vorigen nur von der auf künstlichem Wege erzeugten Resistenz die Rede gewesen. Nun aber wissen wir aus früheren Untersuchungen, namentlich aus den Mitteilungen von Schwarts, dass es auch, und zwar garnicht selten, eine natürliche Resistenz gegen die Pocken gibt, dass diese aber keine dauernde Eigenschaft des Organismus zu sein braucht, sondern häufig, und zwar oft innerhalb kurzer Zeit, dem entgegengesetzten Zustande, der Empfänglichkeit für die Pocken Platz macht. Diese Untersuchungen sind so wichtig und gleichzeitig so wenig bekannt, dass ich sie hier in Kürze wiedergeben will.

Der Kreisphysikus Dr. Schwarts berichtet in Juncker's Archiv[1]) über eine schwere Pockenepidemie seines Amtsbezirks, die im Jahre 1796 drei kleine Städte Westpreussens heimsuchte; er bediente sich dabei der statistischen Untersuchungsmethode und zwar in einer so vollkommenen Form, dass sie alle anderen Statistiken, die von Flinzer über die Chemnitzer Pockenepidemie im Jahre 1871 vielleicht ausgenommen, weitaus überragt. Kurz zusammengefasst ist sie in folgender Tabelle:

1) Juncker's Arch. Bd. 4. S. 32.

Rawitz, Bojanowo, Sarnowo.

Einwohner	Anzahl der Hausnummern	In die Statistik aufgenommene Häuser	Darin Pockenfähige	Davon erkrankt	Gestorben	Nachübel	Verschont gebliebene Pockenfähige	Pockenfreie Häuser	Darin Verschontgebliebene	Verseuchte Häuser	Darin Verschontgebliebene
13329	1618	820	1783	1252	199	14	531	179	250	641	281

Aus der Tabelle ergibt sich, dass in jenen 3 Orten von 1783 pockenfähigen Personen 1252 erkrankten, die übrigen 531 = 29,4 pCt. aber verschont blieben, obgleich sie teils die Wohnung mit den Erkrankten gemeinsam hatten, teils im Verkehr mit ihnen unbeschränkt waren, wie denn überhaupt zu jener Zeit keinerlei prophylaktische Massregeln üblich waren, um die Ausbreitung der Seuche zu verhindern. Lässt man die Pockenfähigen ausser Betracht, welche in nicht verseuchten Häusern lebten und berücksichtigt nur diejenigen, welche in durchseuchten Häusern wohnten, so beträgt der Prozentsatz der Verschontgebliebenen immer noch 18,4 pCt. Einen genauen Einblick in diese Verhältnisse erhält man jedoch erst, wenn man die Statistik von Schwarts in ihre einzelnen Glieder zerlegt; ein Bruchstück davon gibt folgende Tabelle:

Hausnummer	Pockenfähige	Erkrankte	Genesene	Gestorbene	Verschonte	
60	5	4	2	2	1	aus Rawitz
115	4	3	2	1	1	
132	7	5	4	1	2	
310	7	6	5	1	1	
672	6	0	0	0	6	
2	5	3	2	1	2	aus den Vorstädten
120	5	3	2	1	2	
244	4	2	2	0	2	
300	5	3	0	3	2	
315	5	2	2	0	3	
329	8	4	4	0	4	
20	3	2	1	1	1	aus Bojanowo
55	4	2	2	0	2	
56	4	2	2	0	2	
346	6	2	2	0	4	
27	7	6	4	2	1	aus Sarnowo
Summen: 16	85	49	36	13	36	

Aus diesen Tatsachen muss auf eine natürliche Resistenz eines sehr erheblichen Bruchteils aller Pockenfähigen geschlossen werden. Bildet aber dieses auffallende Ergebnis vielleicht nur eine seltene Ausnahme? Durchforscht man zur Beantwortung dieser Frage die vorjennerschen Berichte über Pockenepidemien weiter, so findet man, im Gegensatz zu der noch heute allgemein verbreiteten Ueberzeugung von der durchgehends vorhandenen Anfälligkeit der noch nicht Gepockten, dass kaum eine einzige der zahlreichen Epidemien jener Zeit nicht das Freibleiben einer

grossen Anzahl von Pockenfähigen, trotz der besten Gelegenheit zu erkranken, ans Licht stellt. Von ärztlichen Einzelberichten absehend, erhärte ich dies durch eine umfangreiche statistische Zusammenstellung aus der Pockenepidemie von 1796 im preussischen Kammerdepartement Glogau[1]). Sie umfasst 162 katholische Gemeinden[2]) und bringt, für jede besonders, die Ziffern der in ihnen befindlichen Pockenfähigen, Erkrankten und Gestorbenen. Es betrugen:

die Pockenfähigen	6284
„ Erkrankten	2899
„ Gestorbenen	360

d. h. in dieser mittelschweren Epidemie — die Letalität belief sich auf 12,4 pCt. — betrug der Prozentsatz der erkrankten Pockenfähigen 46,2, so dass mehr als die Hälfte aller Pockenfähigen nicht von der Krankheit ergriffen wurden. Muss hiernach jeder, der sich durch Tatsachen belehren lässt, zugeben, dass sich ein erheblicher Teil der pockenfähigen Bevölkerung in den Epidemien des 18. Jahrhunders einer starken Resistenz — Immunität — gegen das Pockengift erfreute, so lässt sich mit derselben Sicherheit feststellen, dass diese Resistenz in den allermeisten Fällen keine dauernde war, sondern in kürzerer oder längerer Zeit der Empfänglichkeit für die Pocken Platz machte, wobei es hier unerörtert bleibt, ob dieser Wechsel mehr in einer veränderten Beschaffenheit des Organismus oder in einer stärkeren Virulenz des Giftes oder in beiden Faktoren seine Ursache hatte. Auch für diese Tatsache könnte ich mich auf das Zeugnis vieler gleichzeitiger Schriftsteller berufen, ich begnüge mich aber mit der allgemeinen Begründung, dass die Durchseuchung der jugendlichen Bevölkerung jener Zeit mit dem 15.—20. Lebensjahr ihren Abschluss fand, so dass nur sehr wenig Personen höheren Alters die Pocken noch nicht überstanden hatten.

Dieser Nachweis der Relativität der Resistenz ist nicht nur von Wichtigkeit für die Beurteilung des Ausbreitungskoeffizienten der vorjennerschen, sondern auch für die Aetiologie der neuzeitlichen Epidemien. Bisher hielt man es allgemein für selbstverständlich, dass das Freibleiben geimpfter Personen, mochte die Impfung noch so weit zurückliegen, nur auf die vorausgegangene Impfung bezogen werden könne. Das ist jetzt nicht mehr zulässig, selbst für diejenigen nicht, welche die Dauer des Impfschutzes nicht auf durchschnittlich zehn Jahre, wie die grosse Impfkommission von 1884, sondern auf bedeutend längere Zeit annehmen zu dürfen glauben. Denn es ist sehr wohl möglich, dass bei geimpften Personen, welche der Gefahr zu erkranken durch Berührung mit Pockenkranken ausgesetzt waren, ohne doch zu erkranken, der Impfschutz er-

1) Juncker's Archiv. Bd. 3. S. 115.

2) Die Statistik der evangelischen Gemeinden kann nicht benutzt werden, weil sie keine Angaben über die Anzahl der Pockenfähigen enthält.

loschen, an seine Stelle aber eine natürliche, in der Beschaffenheit des Organismus begründete Resistenz getreten war.

Haben wir es demnach mit wesentlich voneinander verschiedenen Arten der Resistenz, der natürlichen und künstlichen zu tun, so werden wir sie auch bei der Untersuchung der Ursachen, bezw. der Bedingungen, unter welchen sie zustande kommen, getrennt behandeln müssen.

1. Die natürliche Resistenz.

Ihre Ursachen sind verschieden. In Betracht kommen zunächst die jedem tierischen Organismus eigentümlichen Schutzmittel, die ihm zur Abwehr schädlicher Einwirkungen von aussen zu Gebote stehen, die äussere Haut- und die innere Schleimhautdecke. Ihre völlige Unversehrtheit mag in vielen Fällen hinreichen, auch starken Angriffen der Infektionserreger erfolgreichen Widerstand zu leisten, das heisst dem Organismus absolute Immunität zu verleihen. Und wenn diese volle Integrität auch selten erfüllt sein mag, da bei dem körperlich arbeitenden Teil der Bevölkerung, dem weitaus grössten also, wohl immer minimale Hautverletzungen vorhanden sind, während der übrige Teil sehr häufig an leichten Abnormitäten der Schleimhäute des Verdauungskanals und der Atmungsorgane leidet, so wird die tatsächliche Existenz dieser Art von Immunität doch zur Evidenz dadurch bewiesen, dass der Typhuserreger monatelang im Darm, der Diphtheriebazillus auf der Rachenschleimhaut leben kann, ohne eine Erkrankung seines Wirtes hervorzurufen und ohne selbst seine Infektiosität einzubüssen. Das Wesen dieser Art Resistenz besteht also darin, dass der Krankheitserreger zwar direkt mit dem Organismus in Berührung kommt, ja auf ihm lebt, dass er aber nicht imstande ist, in ihn einzudringen und sich in ihm weiter zu entwickeln. Am wenigsten geeignet zur Aufnahme der Krankheitserreger scheint die Hautdecke zu sein. Wir wissen nämlich aus tausendfältiger Erfahrung, dass sich bei der Inokulation an der inokulierten Stelle zuerst eine örtliche Pustel entwickelt, von der aus die weitere Infektion des Organismus vor sich geht. Daraus müssen wir schliessen, dass, wenn bei der spontanen Ansteckung — die Alten sagten, bei den den zufälligen Pocken — die Erreger in einer verletzten Hautstelle sich ansiedelten, auch hier eine solche primäre Pustelbildung erfolgen müsste: ein solcher Vorgang ist aber, wie es scheint, niemals beobachtet worden, jedenfalls meines Wissens im Schrifttum nicht verzeichnet; denn die örtlichen Pustelbildungen bei bereits Gepockten, z. B. säugenden Müttern, Krankenwärtern usw. kommen hier nicht in Betracht. Das geschah selbst dann nicht, wenn, wie beim Pockenkaufen im 18. Jahrhundert, den Kindern ein Pockenschorf in die Hand gegeben wurde, den sie eine Zeitlang festhalten mussten. Wie aber erfolgte hier die fast immer eintretende Infektion? War die Haut der Hohlhand verletzt, so könnte man annehmen, dass die Erreger nicht kutan, wie bei der Inokulation,

hafteten, sondern von dem durch die Verletzung lebhaft angeregten Lymphstrom aufgenommen und fortgeschwemmt wurden; war die Haut unverletzt, so konnte entweder der zerriebene Schorf in feinsten Stäubchen in die Luftwege oder mit den Fingern in die Mundhöhle gelangen und dort haften oder durch den Druck der Hand in die Hautöffnungen der Schweissdrüsen gepresst und in das Korium getrieben werden. Von Interesse ist, dass auf diese letztere Art der Uebertragung bereits zu Ende des 18. Jahrhunderts aufmerksam gemacht wurde. Gardane[1]) sagt darüber folgendes: „Sobald eine Ansteckung geschehen, so wird die Luft mit Blatternteilchens angefüllet, welche sich auf die Schweisslöcher dererjenigen ansetzen, welche die Pocken nicht gehabt, und dadurch soviele besondere Einpfropfungen verursachen, als verschiedene Flecke sich zum Anhängen finden. Diese Einimpfungen sind besonders sichtbar en den Händen, auf der Brust, am Halse, im Gesicht, an der Nase, am Munde, im Halse, im Magenschlund und vorzüglich an den inneren Teilen der Luftröhre; das heisst nun soviel gesagt, das Gift setzt sich auf die Teile, welche der Anrührung der freyen Luft am mehresten ausgesetzet sind und man kann daher nun den Unterschied machen unter freywillig und natürlich geimpften Pocken“. Im folgenden Paragraphen führt Gardane den Unterschied in der Schwere der Erkrankung bei natürlichen und geimpften Pocken auf die verschiedene Quantität des Ansteckungsstoffes zurück. Diese Anschauungen enthalten manches Körnlein Wahrheit und wenn wir heute auch der Verbreitung der Pocken durch Aufnahme der Erreger in die Schweissdrüsenöffnungen skeptisch gegenüberstehen, so lässt sich doch die Möglichkeit dieses Vorgangs keineswegs in Abrede stellen; jedenfalls müssen wir den reinen Kontagionisten gegenüber, die die Ansteckung nur auf direkte Berührung der Gesunden mit den Erkrankten oder deren Sachen zurückführen wollen, der miasmatischen Verbreitung der Seuche eine ganz bedeutende, wenn nicht die überwiegende Rolle zuerkennen. Mir scheint diese Annahme eine physikalische und logische Notwendigkeit zu sein. Zunächst ist nicht abzusehen, warum auch hier lediglich die sogenannte Tröpfcheninfektion durch Husten und Niesen in Betracht gezogen werden soll. Es liegt nicht der geringste Grund vor, zu bestreiten, dass die Erreger, die sich in der Haut der Erkrankten abgelagert haben und am Ende ihrer Entwicklung in den eingetrockneten Pockenschorfen und Borken enthalten sind, in feinster, pulverförmiger Verteilung, etwa wie Sonnenstäubchen, durch die Luft mit fortgetragen und durch Einatmung in Mund, Nase und Luftröhre gelangen sollten. Jeder Arzt, der Pockenkranke gesehen und behandelt hat, kennt den intensiven Geruch, der von ihnen ausströmt und da dieser Geruch an materielle Teilchen des Kranken, sei es der sich

1) Gardane, Entdecktes Geheimnis der Einimpfung der Pocken. Aus dem Französischen übersetzt von Opitz. Berlin 1775. Bei Decker. S. 19.

stets abschuppenden Haut, sei es der ausgeatmeten Luft, gebunden ist, so kann es schwerlich bezweifelt werden, dass eben diese materiellen Teilchen auch als Träger der winzig kleinen Erreger dienen können. Bekannt sind ausserdem die Erfahrungen der Pariser Hospitalärzte, die dahin gehen, dass die Verbreitung der Seuche im Umkreis der Hospitäler regelmässig abnimmt mit der Vergrösserung des Radius zwischen Hospital und infizierten Ortschaften. Aehnliche Beobachtungen haben die Engländer sogar veranlasst, die Pockenhospitäler Londons möglichst auf Schiffe in der Themse zu verlegen. Aber auch hier[1]) hat sich in der Epidemie von 1892/95 und ebenso in der gegenwärtigen gezeigt, dass entsprechend den vorherrschenden Winden die Bevölkerung der in der Windrichtung am Ufer gelegenen Kirchspiele auffallend stark von Pockenerkrankungen heimgesucht wird". Bidenkamp und Klaumann schätzen die Weite der Verschleppung auf 6, andere Autoren auf 170 m und Thresh, der darüber sorgfältige Beobachtungen angestellt hat, glaubt sogar, dass der Einfluss der Hospitalschiffe durch die Luftströmung auf eine Entfernung bis zu 3,2 km sich geltend mache.

Wenn hiernach die Luft als Vermittlerin der Ansteckung ernsteste Beachtung verdient und es wahrscheinlich wird, dass die Atmungsorgane den Hauptort des Einbruchs der Pockenerreger abgeben, so erhebt sich die Frage, ob und wie die Schleimhaut des Bronchialbaums imstande ist, diesem Einbruch genügenden Widerstand zur Verhinderung der Ansiedlung entgegenzusetzen. Erforderlich dazu ist selbstverständlich ihre vollkommene Integrität und normale Funktion; da jedoch hier der Einbruch der Erreger ein massenhafter ist und ihnen eine ausserordentlich grosse Angriffsfläche zu Gebote steht, die sich ausserdem, gegenüber der äusseren Haut, durch eine sehr zarte und in ununterbrochener Wechselwirkung mit dem Inhalt der Blutkapillaren stehende Membran auszeichnet, so ist es verständlich, dass hier die natürliche Resistenz relativ schwach und die Gefahr der Infektion sehr gross ist.

Eine zweite Ursache starker Resistenz gegen das Pockengift glaube ich für das jüngste Kindesalter, namentlich für die vorjennersche Zeit, dartun zu können. Den ersten Hinweis darauf fand ich in den Berichten der Inokulatoren, die sich mit wenigen Ausnahmen zu der Auffassung bekannten, dass Säuglinge und Unterjährige für das inokulierte Pockengift sehr wenig empfänglich sind und die deshalb Kinder dieses Alters nicht in Behandlung nahmen. Aber auch die Statistiken der Epidemien sprechen in diesem Sinne, ganz besonders die Aufzeichnungen von Schwarts. Aus ihnen ergibt sich folgendes: Von 1252 Erkrankungen im Alter von 0—20 Jahren waren 42 unterjährig, 1142 standen im Alter von 1—10 Jahren, 42 im Alter von 10—14 Jahren, 26 im Alter von 14—20 Jahren. Von den 42 Unterjährigen = 3,4 pCt. der Ge-

1) Zitiert nach Jochmann S. 22.

samtsumme gehörte keines dem ersten Vierteljahre an, 4 dem zweiten, 38 dem dritten und vierten Vierteljahr. Die drei folgenden Altersklasssen (1—4) zeigen einen Aufstieg von 142 über 168 nach 208, die jetzt folgenden sechs Altersklassen (4—10) einen regelmässigen Abstieg von 186 über 144, 132, 75, 50 nach 37. Die Erkrankungen verteilten sich demnach so:

0—1/4 Jahren	0		
1/4—1/2 „	4		
1/2— 1 „	38		
1— 4 „	518	Durchschnitt auf 3 Jahre	173
4—10 „	624	„ „ 6 „	104
10—14 „	42	„ „ 4 „	10,5
14—20 „	26	„ „ 6 „	4,3
Summa	1252		

das heisst die Morbidität der Unterjährigen war mehr als viermal geringer als die der 1—4jährigen und mehr als doppelt so gering als die der 4—10jährigen, ein Verhältnis, das der bisher üblichen Annahme völlig widerspricht. Auch steht es keineswegs allein; bestätigt wird es z. B. durch Hufeland's Bericht über die Pockenepidemie in Weimar, der zwar nur Sterbeziffern bringt, aber auch hier das Verschontbleiben der Kinder unter einem halben Jahr feststellt. Als Ursache dieser auffallenden Erscheinung glaube ich den Umstand in Anspruch nehmen zu müssen, dass die allergrösste Mehrzahl der neugeborenen Kinder bis etwa zum Alter von einem Jahr von den Müttern gestillt wurden, dass diese Mütter aber, die fast ausnahmslos die Pocken durchgemacht hatten und ausserdem beständig in jeder neuen Epidemie, also etwa alle 3—5 Jahre neuen Infektionen ausgesetzt waren und dadurch, ohne zu erkranken, ihre Resistenz gegen die Pocken auffrischten, die Antikörper in ihrem Blute beherbergten und sie durch die Milch auf die Säuglinge übertrugen. Diese wurden dadurch passiv immunisiert, verloren aber ihre Resistenz sehr rasch, wenn sie entwöhnt wurden, und erlagen dann der Infektion in kürzerer oder längerer Zeit. Hierdurch erklärt sich sehr einfach und einleuchtend die Steigerung der Morbidität, welche nach Schwarts mit dem zweiten Lebensjahr einsetzt und sich bis zum vierten Lebensjahr steigert. Scheinbar in Widerspruch mit dieser Anschauung stehen allerdings die Mortalitätslisten, die Möhsen[1]) in seiner dritten Haupttabelle über die Pockentodesfälle in Berlin, geordnet nach dem Alter der Verstorbenen, für die Jahre 1758—74 hinterlassen hat. In ihnen übersteigt in jedem einzelnen Jahr die Anzahl der unterjährig Gestorbenen die der zweijährigen nicht unerheblich und dasselbe gilt für die Altersstatistik Schwedens[2]) vom Jahre 1786 an. Beide Listen geben jedoch nur die

1) Zitiert nach Gins S. 6.
2) Zitiert nach Gins S. 136.

Ziffern für das ganze erste Lebensjahr, während dieses von Schwarts in drei Abteilungen zerlegt ist und die Hauptdifferenz gerade im ersten Halbjahre liegt. Für Berlin möchte dazu noch in Betracht kommen, dass schon damals in der Grossstadt die Neigung der Frauen, sich ihren Mutterpflichten zu entziehen, sehr gross war. Für Schweden freilich kann letzteres meines Wissens nicht behauptet werden. Was die Neuzeit betrifft, so behaupten Immermann und Jochmann[1]) mit grosser Bestimmtheit, dass ein Unterschied in der Morbidität der Neugeborenen und der Kinder in den ersten Lebensmonaten einerseits und den folgenden Altersklassen andererseits nicht vorhanden sei; indes bezweifle ich, dass ihr Ausspruch allgemeine Giltigkeit hat. Schon Oidtmann hat nachzuweisen versucht, dass die Anfälligkeit der — ungeimpften — Säuglinge sehr gering sei und meine Untersuchungen, die sich allerdings zum grössten Teil auf die verpönten Urpockenlisten beziehen, haben dies wenigstens für viele kleine Städte und für das Land bestätigt; ebenso bezeugen die neuen Statistiken aus Preussen, dass Säuglinge und Unterjährige nur selten ergriffen werden[2]). Selbst in der von Flinzer beschriebenen Chemnitzer Epidemie von 1871 blieb die Anzahl der unterjährigen Erkrankten gegen die ein- und zweijährigen erheblich zurück. Das Verhältnis ist 380 : 542 : 474 = 10 : 14,3 : 12,5. Demnach muss ich auch für die Neuzeit Immermann's und Jochmann's Behauptung bezweifeln, für die vorjennersche Zeit aber für irrtümlich halten.

Von eiuer dritten Art natürlicher Resistenz können wir nur im allgemeinen sagen, dass sie von einer uns in ihrem Wesen nicht näher bekannten Beschaffenheit des Organismus abhängt, die dem Pockengift keinen geeigneten Nährboden darbietet. Denkbar ist es in doppelter Weise; entweder fehlen dem Organismus Stoffe, deren Anwesenheit Lebensbedingung für den Erreger ist, oder der Organismus enthält Stoffe, die als Hemmungs- oder Vernichtungsmittel auf den Erreger wirken. Im ersten Fall könnte man annehmen, dass bei völlig regelmässig ablaufendem Lebensprozess, die Bildung und Ausscheidung der Stoffwechselprodukte eingeschlossen, im Organismus keine für das Leben der Erreger notwendigen Stoffe erzeugt werden; im letzteren Fall könnten die zuerst von Buchner nachgewiesenen Schutzstoffe als natürliche Bestandteile der Organismen, die Alexine, eine aktive Rolle spielen. Wahrscheinlicher ist es jedoch, dass irgendwelche chemische Besonderheiten, geringfügige Abänderung in der chemischen Zusammensetzung des Blutes oder der Zellen oder auch nur Umlagerungen der Atome im Molekül der hochzusammengesetzten Eiweisskörper den Krankheitserregern die Lebensmöglichkeit abschneiden. Diese Erklärung dürfte umso annehm-

1) Jochmann S. 26.
2) Gins S. 148.

barer sein, als neuere Untersuchungen über die Krautfäule der Kartoffeln, die durch den Pilz Phytophtora infestans hervorgerufen wird, „es als sicher erscheinen lassen, dass die verschiedene Widerstandsfähigkeit verschiedener Kartoffelsorten gegen den Pilz durch chemische Verschiedenheiten des Zellinhalts bedingt wird“ [1]). Wäre es endlich gestattet, anzunehmen, dass der für die Pflanzenzelle nachgewiesene feinere Wabenbau auch für die tierische Zelle Giltigkeit besitzt, so könnte man vielleicht auch die in ihrer Stärke wechselnden lebendigen Energien, die die Pflanzenzellen durch stärkere oder geringere Anfüllung der Waben mit Protoplasma besitzen und nach aussen ausüben — Quellungsenergie — auch auf die tierische Zelle übertragen und von ihrer Grösse die Grösse der Resistenz gegen äussere Schädigungen abhängig sein lassen.

2. Künstlich erzeugte Resistenz (künstliche aktive Immunität).

Alle Krankheitserreger leben und vermehren sich auf Kosten ihres Wirts durch Assimilation organischer Substanz; mag diese den Elementarbestandteilen der Gewebe, den Zellen entnommen werden oder dem interzellularen Protoplasma, immer ist damit eine direkte Schädigung des Wirtsorganismus verbunden, sei es eine Zerstörung des organischen Gewebes, sei es eine Verminderung und Verschlechterung seines Ernährungsmaterials, verbunden auch mit Bildung von Zerfallprodukten, die teils aus Gewebsresten, teils aus dem eigenen Stoffwechsel der Erreger herrühren. Gegenüber diesen destruktiven Vorgängen kommt nun die Abwehrtätigkeit des Organismus zur Geltung: die Zellen antworten auf die Angriffe der Erreger bzw. auf die chemischen Einwirkungen der Zerfallsprodukte durch eine Abänderung ihrer Tätigkeit (Allergie) und bilden Schutzstoffe, sogenannte Antikörper [2]), welche entweder die Erreger selbst abtöten, bezgl. in ihrer Entwicklung hemmen oder aber deren giftige Stoffwechselprodukte durch chemische Bindung neutralisieren. Bei den bakteriellen Infektionskrankheiten mit bekanten und durch Züchtung rein darstellbaren Erregern sind solche Schutzstoffe sowie ihre bakterizide Wirkung positiv nachgewiesen — (Agglutinine, Lysine, Präzipitine u. a.); dabei hat sich herausgestellt, dass diese Schutzstoffe im Gegensatz zu den Alexinen spezifischer Natur sind, d. h. dass die bei einer bestimmten Bakterieninfektion entstehenden Schutzstoffe nur für deren eigene Erreger als Gegengifte wirksam sind. Bei den Pocken und Kuhpocken, deren Erreger sich unserer Kenntnis bisher entziehen, sind solche direkten Untersuchungen nicht möglich, wohl aber ist es gelungen, auch bei ihnen die Existenz derartiger Schutzstoffe durch Versuche sicher zu stellen, die ergaben, dass die in den Vehikeln des Kuhpockenvirus (Lymphe, Eiter, Schorfe) enthaltenen Träger der Ansteckung durch

1) Prof. Dr. Schander, Die wichtigsten Kartoffelkrankheiten. Berlin 1915. S. 11.

2) Weshalb man anstatt dieses hässlichen Wortes nicht Gegengifte sagt, ist mir rätselhaft.

Beimischung von Serum frisch geimpfter Individuen unwirksam gemacht werden, so dass die mit so vorbehandelter Lymphe vorgenommenen Impfungen ohne Erfolg bleiben. Diese in vitro erzielten Versuchsergebnisse entsprechen freilich dem im Organismus verlaufenden Prozess insofern nicht, als die Schutzstoffe in ihm keineswegs in genügender Masse erzeugt werden, um sämtliche Erreger zu vernichten und so das Ende des Krankheitsprozesses und die restitutio in integrum herbeizuführen. Das wird unwiderleglich durch die Tatsache bewiesen, dass die Krankheitserreger nach Abstossung der Schorfe noch lebensfähig in ihnen enthalten sind und zu erfolgreichen Impfungen benutzt werden können. Ich bin deshalb geneigt, die Hauptwirksamkeit der Schutzstoffe weniger in der Abtötung der Erreger zu suchen als in der Unschädlichmachung ihrer giftigen Stoffwechselprodukte, mit welchen sie sich durch chemische Verwandtschaft zu ungiftigen neuen, leicht ausscheidbaren Körpern verbinden. Diese Auffassung erscheint mir einfacher und natürlicher zu sein, als die, dass die Schutzstoffe mit den Erregern selbst eine giftige chemische Verbindung eingehen, welche ihrerseits erst den Krankheitsprozess auslöst. Hiesse das nicht den Teufel durch Beelzebub austreiben? Mag dem indes sein, wie ihm wolle, jedenfalls galten die experimentellen Feststellungen als genügend zur Aufstellung einer neuen Theorie über die Entstehung und den Fortbestand der Immunität, welche erfahrungsgemäss nach Ablauf der Pocken- bzw. Kuhpockenkrankheit im Organismus zurückblieb. Die alte, wegen ihrer grossen Einfachheit bestechende Annahme, Pocken bzw. Kuhpocken durchseuchten den ergriffenen Organismus bis zur vollen Erschöpfung des Nährbodens und ihre Wiederkehr bleibe ausgeschlossen, bis der Organismus wieder in den früheren Zustand zurückgekehrt[1]) sei, wurde verlassen zunächst zu Gunsten der Hypothese Pfeiffer's, nach welcher die Immunität nach Variola und Vakzine durch lebende, im Körper zurückbleibende Keime erhalten bleiben sollte und erst mit dem Absterben dieser Keime erlösche. Diese Ansicht musste aufgegeben werden, als experimentell festgestellt wurde, dass man auch durch subkutane Behandlung von Tieren mit abgetöteter Lymphe Immunität erzielen könne, dass also die Anwesenheit lebender Erreger dazu garnicht notwendig sei. An ihre Stelle trat die Annahme, dass die Schutzkörper noch lange Zeit nach Ablauf des Krankheitsprozesses im Blute verweilten und eine Neuerkrankung nicht aufkommen liessen: sie fand ihre Hauptstütze in den Versuchen von Béclère, Chambon und Ménard, die noch 25 und 50 Jahre nach Ueberstehen der Pocken Antikörper im Blutserum gefunden haben wollten. Die grosse Mehrzahl der Experimentatoren kam jedoch zu wesentlich anderen Ergebnissen; sie konnte die Schutzstoffe nur kurze Zeit, Wochen oder Monate im Serum nachweisen, so dass hierauf keines-

1) Jochmann, S. 29.

wegs die verlangte vieljährige, oft auf Lebenszeit bemessene Schutzkraft begründet werden konnte. Man modifizierte die Hypothese also dahin, dass die Körperzellen, welche die Schutzstoffe produzierten, durch den erstmaligen Angriff der Erreger in ihrer Leistungsfähigkeit so gefördert wurden, dass sie auf einen in späterer Zeit wiederholten Angriff rascher und ausgiebiger reagierten und mit einer so massigen Produktion antworteten, dass der erneute Angriff von vornherein abgeschlagen wurde. Das in der organischen Welt allgemein herrschende Prinzip der Mehrleistung durch Uebung käme also auch hier zur Geltung.

Es blieb nun noch die Frage, wo und in welchen Zellen die Schutzstoffe gebildet werden. Sie wird von Jochmann[1]) kurz dahin beantwortet, dass es sich im wesentlichen um eine Hautimmunität handle: „Der Erreger kreist nur in den ersten Stadien der Krankheit im Blut und wird dann im Hautorgan deponiert, wo er seine Entwicklung durchmacht und eine histogene Immunität verursacht". Von der Haut aus lässt Jochmann die Schutzstoffe auf den Lymphbahnen sich im Körper verbreiten. — Auf diese Hautimmunisierung hat schon Wolffberg[2]) verwiesen; er nahm an, dass durch den Krankheitsprozess, der sich hauptsächlich in der Haut abspiele, die schwächeren Epidermiszellen vollständig zerstört würden, die übrigbleibenden, lebensstarken Zellen aber einen ihnen gleichartigen Nachwuchs produzierten, so dass jede fernere Ansiedlung des Pockenerregers an dem Widerstand dieser durch natürliche Auslese gekräftigten Epidermis scheiterte. Offenbar ist Wolffsberg's Auffassung mit Jochmann's Hypothese sehr gut vereinbar; man braucht erstere nur dahin zu erweitern, dass die Epidermiszellen bei der Abwehr der Erreger zur Produktion von Schutzstoffen angeregt und diese eventuell durch die Lymphgefässe dem Kreislaufe zugeführt werden.

So modifiziert hat die Theorie manches für sich, vor allem die Affinität, welche die Pocken für das Hautorgan besitzen. Die scheinbar widersprechende Beobachtung, dass das Kuhpockengift sich nicht in der Haut lokalisiere und zur Ausscheidung komme, zum wenigsten sich nicht generalisiere, hält einer näheren Untersuchung nicht stand. Zwar ist es Regel, dass die Vakzination, nicht wie die Inokulation, einen sekundären Pustelausschlag zur Folge hat; aber von dieser Regel gibt es gar nicht seltene Ausnahmen und ich selbst habe in den 80er Jahren einen solchen ganz zweifellosen Fall gesehen und beschrieben. Dazu kommen die sehr wichtigen Beobachtungen über positive Ergebnisse der Einführung von Vakzinelymphe und gepulverten Vakzinekrusten in die Speiseröhre und den Magen (Chauveau und Fasal), bei welchen letzterer z. B. am 6. Tage danach 160 Vakzinepusteln am Körper des betreffenden Mädchens zählen konnte; Richardts berichtet von zwei

1) Jochmann, S. 30.

2) Untersuchungen über die Theorie des Impfschutzes. Bonn 1855.

Kindern, die sich gegenseitig die Vakzinepusteln aussaugten und ein allgemeines Vakzineexanthem bekamen, von dem 17 andere Kinder mit Erfolg geimpft werden konnten. In sehr lehrreicher Weise ergänzt werden diese Beobachtungen am Menschen durch den Tierversuch: Prowazek und Yamamata impften Albinokaninchen intravenös und zeigten, dass das Virus nach 1 Stunde aus der Blutbahn verschwindet und nach 2 Stunden in Leber, Milz und Knochenmark nachweisbar ist. Wo es aber endgiltig bleibt, wurde folgendermassen ermittelt; die Versuchstiere wurden kurze Zeit nach der Impfung am Rücken und Nacken mit Kalziumhydrosulfit enthaart und die Haut durch Reiben mit Sandpapier aufgeschlossen; dann entwickelten sich an diesen Stellen konfluierende Hautpocken, deren vakzinaler Charakter durch Weiterimpfung auf eine Kaninchenkornea festgestellt wurde. Dieser Versuch gelingt am besten 4 Stunden nach der intravenösen Infektion, aber auch noch nach 24 und 48 Stunden; er beweist, dass die Vakzineerreger mindestens noch 3 Tage in der Haut weiterleben, aber in ihr erst dann ihre volle Tätigkeit entfalten können, wenn die Haut ihrer natürlichen Schutzdecken beraubt und durch mechanische Einwirkung in einen gereizten Zustand versetzt wird. Danach dürfte die Tendenz des Vakzineerregers, auch seinerseits die Epidermis als Endstation für seine Entwicklung aufzusuchen, kaum noch bestritten werden können. Worin freilich diese Weiterentwicklung besteht und wie sie endet, darüber werden wir positive Aussagen nicht eher machen können, als bis die Erreger selbst isoliert darstellbar sind; vorläufig ist nur so viel sicher, dass wir im Körper unmittelbar nach Ablauf des Hautprozesses keinerlei Zeichen für ihre Fortexistenz mehr aufzufinden vermögen; bestimmt dagegen leben sie in den Residuen sowohl der Kuhpocken als der Menschenpocken fort; die Kuhpockenlymphe kann flüssig und trocken monatelang bei niedriger Temperatur wirksam aufbewahrt werden und von den Menschenpocken ist es bekannt, dass ihr Virus sich jahrelang, besonders in Lumpen erhalten kann. Ob freilich die Unmöglichkeit, die Fortexistenz der Erreger oder ihrer Keime im Körper nach Ablauf des Krankheitsprozesses nachzuweisen, hinreicht um ihre gänzliche Entfernung aus dem Organismus darzutun, ist eine Frage, die nicht ohne weiteres bejaht werden kann; entschieden verneint wird sie von v. Niessen, und zwar auf Grund langjähriger, eingehender bakteriologischer Studien, durch welche er nicht nur den Erreger der Pocken und der Vakzine aufgefunden, sondern auch durch verschiedene Metamorphosen hindurch in seiner Entwicklung verfolgt und endlich bewiesen haben will, dass die sogenannte Immunität nichts weiter bedeute als die chronisch gewordene, abgeschwächte Form des akuten, scheinbar abgelaufenen, aber in Wirklichkeit, gleichsam wie ein Funken unter der Asche, fortglimmenden Krankheitsprozesses und dass nur aus diesem Grunde eine Reinfektion des bereits oder noch immer kranken Organismus mit demselben Virus,

genau wie bei der Syphilis, nicht vorkommen könne. Theoretisch möglich ist diese Auffassung, ob aber v. Niessen's Versuche zu ihrer ausreichenden Begründung genügen, kann ich nicht beurteilen, weil ich leider nicht Bakteriologe genug bin, um seine Versuche nachzuprüfen und weil seine schwülstige, in langatmigen Perioden fast erstickende Schreibart das Verständnis seiner Schriften sehr erschwert; trotzdem möchte ich nicht unterlassen, einen sehr wichtigen, der Praxis entnommenen Grund gegen seine Hypothesen kurz anzuführen: Pocken und Kuhpocken gehören im Gegensatz zu ihren über viele Jahre sich erstreckenden Geschwistern, der Tuberkulose und der Syphilis, zu den akuten Infektionskrankheiten, die fast ausnahmslos einen zyklischen Verlauf nehmen und nach dem glücklichen Ausgang den Körper in der Regel in einem Zustande zurücklassen, dass objektiv keinerlei Organveränderungen oder Funktionsstörungen nachweisbar sind, subjektiv aber ein so lebhaftes Gesundheitsgefühl den Genesenden beherrscht, dass er sich wie neugeboren vorkommt. Das weiss jeder, der selbst solche Krankheit durchgemacht hat und ich selbst kann es aus 10facher eigener Erfahrung nachdrücklich bestätigen; denn von meinem 6. bis zum 60. Lebensjahre war ich zweimal von Dysenterie, dreimal von Pneumonie, einmal von Cholera asiatica, einmal von Blinddarmentzündung, einmal von schwerer Influenza und wiederholt von leichteren Infektionen anderer Art befallen, ohne deshalb bis jetzt, in meinem 77. Lebensjahre, nach einem arbeitsreichen Leben irgend welche Zeichen physischer Degeneration oder geschwächter Geisteskraft bei mir wahrnehmen zu können. Und da ich auch wiederholt mit Erfolg geimpft worden bin, welch ein Krüppel müsste ich sein, wenn v. Niessen's pessimistische Anschauungen zu Recht beständen!

Zum Schluss noch, der Vollständigkeit wegen, ein Wort über die passive Resistenz, deren Grundform wir in der zuerst von Behring zu therapeutischen und prophylaktischen Zwecken angewandten Immunisierung bei Diphtherie finden: sie ist ebenfalls eine künstliche und gleicht offenbar derjenigen, welche die Säuglinge durch Einverleibung der mit Schutzstoffen ausgestatteten Milch ihrer früher gepockten Mutter erwerben: ähnlich ist sie ihr auch in der kurzen Dauer ihrer Existenz, unterscheidet sich aber von ihr, die durchaus ungefährlich ist, dadurch, dass sie dem Organismus fremdartiges Eiweiss zuführt, dessen Assimilation nur nach vorherigem Ab- und Umbau in den Verdauungsorganen unschädlich wird, während es, subkutan oder intravenös angewandt, oft mit schweren, ja tödlichen Gefahren verbunden ist. Die Bedenken, welche aus diesem Grunde von vielen Aerzten gegen die Serumbehandlung der Diphtherie und die jetzt auch auf Typhus, Ruhr, Cholera usw. ausgedehnte und methodisch geübte Therapie geltend gemacht werden, teile auch ich, obgleich ich die im Einzelfall oft erstaunliche Heilwirkung des

Behring'schen Serums aus eigner Erfahrung kenne; und so mag es der Zukunft vorbehalten bleiben, endgültig zu entscheiden, ob die Vorteile dieser Methode überwiegen oder ihre Nachteile. Voraussetzung dazu ist freilich eine rein sachliche Prüfung; in dieser Beziehung aber hege ich keine grossen Hoffnungen. Denn meine Eindrücke, gewonnen aus eingehendem Studium einer mehr als hundertjährigen Geschichte der Pocken- und Impffrage, sowie aus der kurzfristigen Geschichte des Salvarsans haben mich dahin belehrt, dass diejenigen, welche eine neue Behandlungsmethode erfunden und mit grossem Erfolg in die Praxis eingeführt haben, in der Regel weder als unparteiische Beobachter noch als unbefangene Richter gelten können. Und wenn ich dadurch auch nicht ganz und gar zum Pessimisten geworden bin — vestigia terrent!

XVIII.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Strassburg i. E.
(Direktor: Prof. Dr. Erich Meyer).

Beiträge zur Frage des Botulismus.[1])

Von

Dr. **M. Semerau**, Assistent der Klinik.

und

Dr. **K. Noack**, I. Ass. des botanischen Inst. der Univ., z. Zt. Feldhilfsarzt, kommand. z. Klinik.

(Hierzu Tafel IV.)

I. Einleitung.

Nach den ziemlich spärlichen Mitteilungen zu urteilen — es sind in den letzten 10 Jahren kaum mehr als sechs einschlägige klinische Arbeiten erschienen — müsste die durch den Bacillus botulinus hervorgerufene Nahrungsmittelvergiftung eine relativ seltene Erkrankung darstellen. Wahrscheinlich trifft diese Annahme, wie schon van Ermengem[2]), der Entdecker des Bacillus botulinus, hervorgehoben hat, nicht ganz zu und wird durch die Tatsache vorgetäuscht, dass so mancher abortive Fall unter dem Bilde von unklaren okulären Störungen verläuft, die, besonders wenn es sich um sporadische Fälle handelt, in ihrem ursächlichen Zusammenhange nicht erkannt werden. Dass dies tatsächlich vorkommt, beweist die Frau des einen Patienten, der den Anlass zu nachfolgenden Erörterungen bildet.

Auffallenderweise sind trotz der eingangs betonten geringen Kasuistik unsere Kenntnisse über Wesen, Aetiologie und klinisches Bild des Botulismus in seiner ausgesprochenen Form ziemlich erschöpfend. Insbesondere ist die Klinik des durch den Bacillus botulinus hervorgerufenen Symptomenkomplexes durch ältere Publikationen in Einzelheiten schon so genau präzisiert, dass die späteren Beobachter nur wenig, und meist auch nur Nebensächliches, haben hinzufügen können. Es liegt dies vor allem daran, dass die in typischen schweren Fällen nachweisbaren Störungen so prägnant sind und infolge der Affinität des Botulismustoxins zu bestimmten nervösen Zentren im Gehirn und Rückenmark mit so grosser Regelmässigkeit auftreten, dass eine scharfumrissene und zu Variationen wenig neigende nosologische Einheit resultiert. Ebenso eingehend sind

1) Die wesentlichsten Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden niedergelegt in einem Vortrag, gehalten am 28. 7. 1917 im Unterelsässischen Aerzteverein zu Strassburg i. E. — Das Erscheinen dieser der Redaktion im Juni 1918 zugesandten Arbeit wurde infolge von Schwierigkeiten bei der Reproduktion der farbigen Abbildungen verzögert.

2) In Kolle-Wassermann. 2. Aufl. 1912. Bd. 4. S. 913.

die morphologischen und biologischen Eigenschaften des Erregers der sogenannten Wurstvergiftung durch Untersuchungen von van Ermengem, Gaffky, Forssmann, Kempner, Landmann, Leuchs u. a. in den wesentlichsten Punkten geklärt worden.

Verhältnismässig wenig hat man sich jedoch bisher mit der Frage der durch den Bacillus botulinus beim Menschen hervorgerufenen pathologisch-anatomischen Störungen, namentlich der Veränderungen im Zentralnervensystem befasst, obwohl die im Tierexperiment beobachteten degenerativen Prozesse, besonders in den Kernen des verlängerten Markes und der Brücke sowie in der grauen Substanz der Vorderhörner, analoge Läsionen beim Menschen a priori nahelegten. Der mögliche Nachweis solcher Befunde innerhalb der fast elektiv befallenen motorischen Elemente war nun nicht nur erwünscht, um die beim Menschen gefundenen neuroparalytischen Störungen zu erklären, sondern schien auch vom forensischen Standpunkt von Bedeutung, weil er die Möglichkeit liefert, klinisch nicht hinreichend beobachtete Fälle mit grösserer Sicherheit als Botulismusintoxikationen anzusprechen und vielleicht von anderen Erkrankungen, speziell von gewissen Vergiftungen (Atropin, Methylalkohol u. dgl.) autoptisch zu unterscheiden.

.Die bisherigen histologischen Unternehmungen ergaben mit geringen Ausnahmen angeblich keine charakteristischen Veränderungen. Allerdings scheint auch dies Studium meist nicht systematisch genug bzw. nicht mittels modernerer Verfahren betrieben worden zu sein.

Eine weitere Lücke stellte die in schweren Fällen stets beklagte Ohnmacht dar. Allerdings soll in dem von Kempner[1]) zuerst hergestellten und im Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin angeblich erhältlichen Botulismusserum eine spezifische und wirksame Behandlungsmethode gefunden worden sein. Da dieses Serum jedoch anscheinend nicht immer vorrätig ist — wenigstens blieb unsere und anderer Untersucher Bestellung erfolglos —, andererseits gewöhnlich zu spät eintrifft, so kam infolge Versagens der sonst angewandten Mittel, wie z. B. von Pilokarpin und Jodkali, Kob's[2]) Vorschlag, statt dessen das überall käufliche Diphtherieantitoxin zu verabreichen, dringend in Betracht. Kob behauptete nämlich auf Grund von Versuchen mit Meerschweinchen, dass das Diphtherieserum imstande sei, unter bestimmten Bedingungen das Botulismusgift zu neutralisieren. Von diesem Gesichtspunkt erschien es von grosser praktischer Wichtigkeit, die Kob'schen Versuche nachzuprüfen, umsomehr als gerade jetzt, wo das Fleisch und die Fleischprodukte durch die veränderten wirtschaftlichen Verhältnisse knapper geworden sind, die Gefahr sich nicht von der Hand weisen liess, dass die weniger bemittelten Bevölkerungsschichten leichter und häufiger als früher nicht einwandfreie Nahrungsmittel geniessen.

1) Kempner, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897.
2) Kob, Med. Klinik. 1905. I. S. 84.

Obige zwei Fragen, die der pathologischen Veränderungen am Zentralnervensystem und die der Wirksamkeit des Diphtherieantitoxins beim Botulismus veranlassten uns, einiges während der Jahre 1916 und 1917 auf Grund von Untersuchungen in der Strassburger medizinischen Universitätsklinik sowie bei Nachforschungen an Ort und Stelle gewonnenes Material speziell nach dieser doppelten Richtung hin zu verarbeiten. Daran wurden auch Versuche in anderer Richtung angeschlossen.

Das genannte Material bezog sich zunächst auf eine kleine Häufung von Botulismusfällen (November 1916), bei denen es gelungen war, die Ursache der Vergiftung in verdorbenem Fleisch zu ermitteln und den Bac. botulinus daraus zu isolieren. Hinzu kam dann später (Juli 1917) eine neue Beobachtung, die sich klinisch und toxikologisch ganz ähnlich verhielt wie die vorhergehenden, bei der sich aber die Herauszüchtung des van Ermengem'schen Erregers unter anderen Saprophyten trotz wiederholter Untersuchung der verdächtigen Nahrungsmittel nicht durchführen liess. Schliesslich muss den vorhergehenden Fällen noch ein weiterer (August 1917) angereiht werden, bei dem zwar ebenfalls infolge Mangels an Untersuchungsmaterial der bakteriologische Nachweis nicht zu erbringen war, die Annahme des Botulismus jedoch durch andere Momente hinreichend gestützt wurde.

II. Klinische Daten.

Die ersten beiden Fälle kamen kurz hintereinander im November 1916 zur Beobachtung. Sie betrafen zwei Eheleute aus einem kleinen lothringischen Dorf, die fast gleichzeitig aus vollem Wohlbefinden heraus unter den gleichen Erscheinungen, allerdings in sehr verschiedener Intensität, erkrankten.

Fall **1.** Zuerst wurde der Mann, ein 42jähriger Ackerer, in die Klinik eingewiesen. Er gab an, dass sein Leiden etwa vor 6 Tagen (am 15. 11. 1916) mitten während der Arbeit mit wiederholtem Erbrechen begonnen habe. Bald darauf habe er rasch zunehmende Schluckbeschwerden und Sprachstörungen (16.—17. 11.) bemerkt, zu denen sich in den nachfolgenden Tagen Unfähigkeit, in der Nähe deutlich zu sehen, erschwerte Atmung und immer grösser werdende allgemeine Mattigkeit hinzugesellt hätten, so dass er sich zu Bett habe legen müssen. Gleichzeitig mit den übrigen Erscheinungen sei anhaltende, durch kein Mittel zu beseitigende Hartleibigkeit und etwas später Behinderung beim Urinlassen eingetreten.

Die klinische Untersuchung (20. 11.) ergab einen kräftigen, mittelgrossen Mann in reduziertem Ernährungszustande. Haut sehr trocken, warm, Temp. 37,8°. Gesicht fahl, leicht zyanotisch, maskenartig starr. Die Lider bedecken die Augäpfel zur grösseren Hälfte. Konjunktiven leicht entzündet. Pupillen sehr stark erweitert. Zunge stark belegt, trocken, Foetor ex ore. Die Schleimhaut des weichen Gaumens und der hinteren Rachenwand diffus livid gerötet und von einer dicken Kruste von festgewordenem Schleim und Speiseresten bedeckt. Stellenweise Ekchymosen und kleine Exulzerationen. Beide Gaumensegel und Uvula hängen schlaff herab. Stimme heiser. Laryngoskopisch: Beide Stimmbänder bewegen sich speziell rechts sichtlich schlechter als normal, bei der Inspiration fast gar nicht. Am Kehlkopfeingang ziemlich viel zäher Schleim.

Thorax mässig gewölbt, symmetrisch, von geringer aktiver Ausdehnungsfähigkeit. Atmung um 24 pro Minute, oberflächlich. Typus fast rein kostal. Thoraxbewegungen wenig ausgiebig, oben mehr als unten. Heranziehung der akzessorischen Muskeln mit Nasenflügelatmung. An den Lungen normaler Befund bis auf etwas Katarrh in den hinteren unteren Partien. Husten tonlos, schwächlich, kein Auswurf. Herz normal gross, Töne rein. Puls um 90, klein, weich, regelmässig. Blutdruck 95/50 mm Hg (Riva-Rocci). Bauchdecken sehr schlaff mit geringem Tonus. Abdominalorgane ohne krankhafte Veränderungen. Urin sauer, leicht eiweisshaltig, weist Urobilinogen in der Kälte auf. Menge sehr gering, um 500 ccm. Spez. Gew. 1027. Hartnäckige Obstipation.

Nervensystem: Pat. ist vollkommen klar bei Bewusstsein, stark deprimiert. Sprache näselnd, anarthrisch, leicht aphonisch. — Hirnnerven: Olfaktorius intakt. Optikus: Gute Sehschärfe, in der Nähe beeinträchtigt durch Akkommodationsstörungen. Nach Vorsetzen von + 3 D. wird kleine Schrift gelesen. Augenspiegelbefund normal, kein zentrales Skotom[1]). Okulomotorius, Trochlearis, Abduzens: Fast komplette Ophthalmoplegie, starke Ptosis, rechts mehr wie links. Trigeminus, Akustikus intakt. Fazialis: Stirnrunzeln und Mundspitzen gelingt schlecht, Zähnefletschen besser. Glossopharyngeus: Verminderung der Speichelsekretion, Geschmack erhalten. Vagus: Beiderseits Gaumensegellähmung. Wie vorhin erwähnt etwas Aphonie. Atembeschwerden und Pulsbeschleunigung. Akzessorius: Bewegungen im M. sternocleidomastoideus und Trapezius eingeschränkt, rechts mehr wie links. Hypoglossus: Zunge fast unbeweglich, wird nur wenig, aber gleichmässig vorgestreckt. Periphere Nerven: Nirgends ausgesprochene Lähmungen, aber fast überall, besonders an der Rücken- und Bauchmuskulatur, Abnahme der groben Kraft. Reflexe: Kornealreflex vorhanden. Pupillenreflex sowohl auf Licht wie auf Konvergenz fast vollkommen fehlend. Rachenreflex fehlt. Patellarreflex vorhanden, wenn auch herabgesetzt, links stärker als rechts. Die übrigen Reflexe vorhanden. Kein Babinski'sches Zehenphänomen. Gang unsicher und schwankend, hauptsächlich infolge der Muskelschwäche. Sensibilität für alle Gefühlsqualitäten intakt.

Wassermann'sche Reaktion im Blut negativ.

In den folgenden Tagen verschlimmerte sich der Zustand des Patienten zusehends. Die Ptosis wurde stärker (21. 11.), die Stimme tonlos; beide Stimmbänder standen fast in Kadaverstellung. Die grobe Kraft nahm auch an den Extremitäten ab, so dass Pat. (23. 11.) vollkommen hilflos dalag. Der Patellarreflex schwand zuerst links völlig, dann auch teilweise rechts. Trotz ständigen Bemühens erfolgte erst nach 10 tägiger Pause etwas Stuhl. Die vollständige Urinretention konnte nur durch den Katheterismus behoben werden. Infolge weiteren Versagens der Atemmuskulatur wurde die Respiration immer oberflächlicher, speziell die Zwerchfellatmung. Als sich dann noch eine Lungenentzündung hinzugesellte, trat 4 Tage nach der Aufnahme der Tod unter dem Bilde der Atemlähmung ein (23./24. 11.).

Auf Grund dieser typischen Symptome und des Krankheitsverlaufs konnte schon lange vor dem Abschluss der bakteriologischen Untersuchung verdächtiger Lebensmittel die Diagnose Botulismus gestellt werden. Sofort nach der richtigen Erkennung des Zustandes wurde das Institut für Infektionskrankheiten in Berlin telegraphisch um Botulismusserum ersucht. Leider erwies sich das Mittel als zurzeit nicht vorrätig. Noch vor dem Eintreffen dieses Bescheides wurde nach den Vorschlag von

---

1) Die Untersuchung der Augen wurde hier und in den weiteren Fällen durch Herrn Dr. Heuser, Assistenzarzt der Universitäts-Augenklinik, ausgeführt, dem wir auch an dieser Stelle hierfür verbindlichst danken.

Kob Diphtherieantitoxin in einer Menge von 10000 I.-E. z. T. intravenös, z. T. subkutan eingespritzt. Irgend eine Wirkung dieses Behandlungsversuchs wurde nicht wahrgenommen. Palliative Therapie hatte naturgemäss nur vorübergehenden Erfolg.

Fall 2. Sehr viel milder als in dem eben geschilderten Falle, direkt abortiv verlief das ganze Leiden bei der Frau des Patienten. Sie erkrankte fast zu gleicher Zeit wie ihr Mann mit leichten Schmerzen in der Magengegend und Uebelkeit ohne nachfolgendes Erbrechen. Infolge der geringen Beschwerden blieb sie jedoch dauernd auf, verrichtete wie immer ihre Arbeit, fühlte sich aber in den folgenden Tagen nicht mehr wohl, auffallend müde. Ausserdem klagte sie von Anfang an über ein eigentümliches Gefühl, „wie wenn ihr etwas die Kehle zuschnürte“, sowie über starke Trockenheit im Halse. Einige Tage später fiel ihr auf, dass sie in der Nähe nicht deutlich sehen konnte. Alle diese Erscheinungen hatte Pat. schon, als sie ihren schwerkranken Mann in die Klinik brachte. Die von ihr in der Hinsicht geäusserten Klagen wurden aber damals, wo die ganze Aufmerksamkeit auf ihren Mann gerichtet, überhört bzw. nicht hoch bewertet. Erst später, als der ausgebildete Symptomenkomplex bei dem Mann nach einer ganz bestimmten Richtung wies und wir von ihm erfuhren, dass noch andere Mitglieder des Haushaltes an ähnlichen Beschwerden litten, erfolgte auf unser Anraten ihre Aufnahme in die Klinik.

Die Beschwerden der Frau waren zu der Zeit bereits recht geringe und äusserten sich lediglich in einer leichten Sehstörung und Trockenheit im Halse. Bei genauerer Ausforschung gab sie noch zu, seit dem Tage ihrer Erkrankung an sehr hartnäckiger Stuhlverstopfung zu leiden. Die Urinausscheidung sei unbehindert. Die Untersuchung ergab an Herz und Lungen, abgesehen von einer Erhöhung der Pulszahl auf 100 pro Minute, normale Verhältnisse. Die Zunge war sehr trocken, belegt, der Schlund mit ziemlich reichlichem, zähem Sekret belegt. Das Nervensystem war in jeder Richtung vollkommen intakt. Nur die Pupillen, welche in Mittelstellung stehen, reagieren etwas träge auf Licht. Es bestand ferner komplette Akkommodationsstörung. Selbst nach Ausgleichung der physiologischen Weitsichtigkeit durch entsprechende Gläser vermag die Patientin noch nicht in der Nähe zu lesen. Erst Konvexgläser von vier Dioptrien ermöglichen es ihr.

Gerade dieser letztere Umstand war es, der die Patientin bei ihrem ersten Aufenthalt in Strassburg, als sie ihren kranken Mann in die Klinik begleitete, bewog, einen Augenarzt aufzusuchen. Dieser verschrieb ihr auch, ohne die Ursache ihres Leidens zu erkennen, rein symptomatisch eine Brille. Die von ihm angenommene „Presbyopie“ war eben eine Akkommodationsschwäche.

Ein Versuch, die angedeuteten bulbären Störungen irgendwie therapeutisch zu beeinflussen, misslang. Auch die Einspritzung hoher Dosen Diphtherie-Immunserum (8000 I.) nach dem Vorschlag von Kob blieb ohne jeden Erfolg. Spontan trat später eine Besserung der Akkommodationslähmung ein, so dass nach dem Bericht der hiesigen Universitäts-Augenklinik der Nahpunkt mit einer Brille von 4 D. von 25 cm auf 20 cm Entfernung herabdrückte.

Neben der Frau des ersten Patienten wiesen in seinem Haushalt anscheinend noch weitere Personen gewisse Erscheinungen von Vergiftungen mit Botulismustoxin auf. Die Kinder der Z. und ein damals bei der Familie beschäftigter Malermeister litten zur gleicher Zeit an lästigen mit

Obstipation einhergehenden Magendarmstörungen. Sonstige Beschwerden speziell von Seiten der Augen und des Rachens sollen nach Bericht des Dorflehrers nicht vorgelegen haben.

Fall 3. (Diese Beobachtung betrifft einen 38 jährigen Hilfsschaffner bei der Eisenbahn E. K., den wir nur ganz kurze Zeit (30. 6. — 1. 7. 17.) beobachten konnten. Er wurde uns in sehr schwerem Zustand von Herrn Dr. Cromback aus Zabern mit der Diagnose „akute Bulbärparalyse" aus unbekannter Ursache zugewiesen.)

Der Pat., welcher abgesehen von einem schweren Gelenkrheumatismus bis dahin stets gesund war, merkte 4 Tage vor der Einlieferung (am 26. 6.) ganz plötzlich, dass er doppelt sah. Schon am nächsten Tage stellten sich dazu leichte Schluckstörungen ein, verbunden mit grosser Trockenheit im Munde und im Rachen, Bildung eines zähen Schleimes dortselbst, Bewegungsbehinderung der Zunge und erschwertem Sprechen. Die genannten Erscheinungen nahmen im weiteren dauernd zu, speziell die Schlucklähmung, so dass er nur etwas breiige Nahrung zu sich nehmen konnte. Der Stuhl war dabei regelmässig, aber fest. Nach und nach stellte sich infolge Verschluckens Husten und Auswurf ein, die Pat. deswegen sehr belästigten, weil er nicht expektorieren konnte. Ausserdem wurde es ihm unmöglich in der Nähe selbst monokular zu sehen, die Lippen zu bewegen und tiefer zu atmen. Infolge dieser Beschwerden speziell der Ernährungsschwierigkeiten und des starken Durstes wurde er am 5. Krankheitstag in die Klinik eingewiesen.

Bei der klinischen Untersuchung (30. 6.) fand man einen kräftigen Mann im reduzierten Ernährungszustand. Haut kühl, trocken, an den distalen Partien leicht zyanotisch. Temperatur 37,3°. Gesicht wenig beweglich mit einem apathischen, resignierten Ausdruck, in den unteren Partien sichtlich schlaffer, Nasolabialfalte teilweise verstrichen. Die Augäpfel in Ruhe meist von den Lidern zum grössten Teil bedeckt. Die Zunge stark belegt, die untere Zahnreihe beim Herausstrecken nur wenig überragend. Im Mund und Rachen überall grosse Trockenheit, in den hinteren Partien viel zäher Schleim aufgelagert. Zäpfchen und Gaumenbögen zwar tiefer herabhängend, aber noch leidlich beweglich. Laryngoskopische Untersuchung infolge Verlegung des Kehlkopfeingangs durch Schleimmassen und der Atemnot des Pat. nicht durchführbar. Brustkorb von mittlerer Wölbung in mehr exspiratorischer Stellung von verringerter Beweglichkeit, aber symmetrisch. Zuziehung der Halsmuskeln zur Respiration. Letztere oberflächlich und leicht beschleunigt 26 p. M. An den Lungen normales Verhalten, und über beiden Lungen, speziell über den Unterlappen ziemlich viel bronchitische Geräusche. Asthenischer Husten. Auswurf meist schleimig mit gelegentlicher eitriger Beimengung. Herz nicht vergrössert, Puls um 80 p. M., klein regelmässig, Blutdruck 170/100 mm Hg (R. R.). An den Abdominalorganen normaler Befund. Bauchdecken nicht wesentlich weicher. Urin konzentriert (spez. Gew. 1026), spärlich.

Nervensystem: Sensorium bis auf gewisse Apathie vollkommen klar. Gedächtnis und Intelligenz nicht betroffen. Hirnnerven: Optikus: Sehschärfe nach Korrektur der Akkommodationslähmung normal, desgl. Augenhintergrund ausser geringer Venenstauungen (Dr. Heuser). Okulomotorius, Trochlearis, Abduzens: leichte Ptose in Ruhe, die durch angestrengte Innervation überwunden wird. Fazialis: Stirnrunzeln, Zähnefletschen, Augenschluss ungestört. Dagegen Pfeifen, Blasen, Ausspeien sichtlich gestört. Auch die Beweglichkeit des Zäpfchens bei der Phonation geringer als normal. Glossopharyngeus: Sekretion im Mund vollkommen versiegt, statt dessen wird sehr glasiger Schleim produziert. Schlingstörung im obersten Teil des Oesophagnus. Geschmack anscheinend intakt. Vagus: Atmung beschleunigt, vollkommene Schlinglähmung, beginnende Aphonie. Hypoglossus: Vorstrecken der Zunge fast unmöglich, auch sonstige Beweglichkeit verringert. Sprache anarthrisch,

teilweise aphonisch. Von den Reflexen alle bis auf den Konjunktival-, Korneal- und Würgreflex erhalten. Motilität: Die grobe Kraft in den Händen und Beinen erhalten, dagegen in der Muskulatur des Rumpfes, hauptsächlich der Bauchmuskeln schwächer. Aufrichten nur mit grosser Mühe möglich. Sensibilität vollkommen intakt.

Trotz sorgsamer Pflege verfällt Pat. immer mehr. Die Rumpfmuskulatur wird immer schwächer, auch die am Nacken, so dass der Kopf beim Aufrichten nach allen Seiten wackelt. Die Atmung wird immer mühsamer, oberflächlicher durch Versagen der Zwerchfelltätigkeit, aber auch die Brustatmung versagt bald besonders auf der rechten Seite, wo sich bronchopneumonische Herde bilden. Der Tod erfolgt in Atemlähmung. Das Herz schlägt noch 3 Minuten nach dem letzten Atemzug.

Die subkutane (4000 I. E.) und intravenöse (6000 I. E.) Einspritzung von Diphtherieserum zeigte nicht den geringsten Einfluss.

Fall 4. Ein 41jähriger Friseur, seit über 2 Jahren in einem Landsturmbataillon tätig, erkrankte plötzlich (25. 7. 1917) während seines Urlaubs mit sehr heftigem schleimigem, schmerzhaftem Durchfall, der mit starkem Tenesmus und Brechreiz einherging. Ansserdem wurde der Mund bald so trocken, dass es ihm unmöglich war, feste Speisen herunterzuschlucken. Bald darauf stellten sich neben Kopfschmerzen und grosser Mattigkeit, Schwindelgefühl, Doppeltsehen in der Nähe sowie Leiser- und Undeutlicherwerden der Sprache ein. Nach etwa 4—5 Tagen (29. 7.) gingen die Erscheinungen teilweise zurück. Da er sich nach Ablauf des Urlaubs noch nicht gesund fühlte, liess er sich trotz stetiger Abnahme seiner Beschwerden speziell der Kopfschmerzen und der Durchfälle wegen etwa 6 Tage nach Beginn der Erkrankung in hiesiger Klinik aufnehmen.

Die Untersuchung (1. 8. 17) ergab einen mittelkräftigen Mann in dürftigem Ernährungszustand. Haut blass, trocken, Schleimhaut gut durchblutet. Hämoglobingehalt = 84 pCt. (Autenrieth). Temperatur 36,9°. Gesicht gerötet, Gesichtszüge wenig beweglich, schlaff, Lippen stark zyanotisch. Zunge grau, belegt, trocken. Kehlkopfbefund normal. Starke Trockenheit im Halse. Thorax mässig gewölbt, ziemlich gut beweglich. Atmung um 22, von thorakoabdominellem Typus, oberflächlich. Lungen leicht emphysematös mit mittelmässigem Tiefstand der Grenzen. Herz nicht vergrössert, Töne rein. Puls um 80, weich regelmässig. Blutdruck 90/170 cm Wasser (v. Recklingshausen). Leib etwas gespannt, teilweise resistent und druckempfindlich. Urin spärlich (um 600 ccm in 24 St.), dünn. Quälende Obstipation.

Nervensystem: Sensorium ganz normal. Sprache näselnd, behindert. Gang etwas unsicher. Alle Reflexe erhalten, teilweise gesteigert.

Augen: Pupillen sehr weit, reagieren aber auf Licht. Komplette Akkommodationslähmung. Beiderseits mittelgradige Ptosis. Augenhintergrund normal. Von den übrigen Hirnnerven waren in geringem Masse befallen der Fazialis, Glossopharyngeus und Hypoglossus.

Die beschriebenen bulbären Erscheinungen hielten noch etwa vier Wochen nach der Einlieferung an. Am längsten war die Ptosis zu sehen (bis etwa 30. 8.). Die Trockenheit im Halse, die vorübergehend stark zugenommen hatte (6. 8.), so dass Patient nur flüssige Sachen zu sich nehmen konnte, verschwand viel früher. Abgesehen von den nervösen Störungen hielt etwa vier Wochen lang eine sehr hartnäckige Obstipation an, die nur durch dauernde Darreichung grösserer Mengen von Laxantien beseitigt werden konnte. Der Magenmechanismus zeigte während der Zeit kein abnormes Verhalten.

Die im Vorstehenden gemachten klinischen Angaben wurden mit Absicht nicht zu knapp gehalten, um bei den zur Obduktion gelangten Patienten genaue Vergleiche zwischen den zeitlebens festgestellten Symptomen und den autoptisch gefundenen Veränderungen anstellen zu können. Man ersieht aus ihnen ohne weiteres, dess es sich in den vier Fällen um eine fast reine bei den einzelnen Individuen in ihrer Intensität schwankende Systemerkrankung handelt, welche in den letalen Fällen die motorischen Kerne der Hirnnerven im Hirnstamm sowie im verlängerten Marke in ihrer Funktion schädigte und fast gleichzeitig auch auf die analogen Zentren im Rückenmark übergriff. Ganz rasch wurden bei diesen Patienten, speziell im Fall 1, der Reihe nach befallen zuerst die Kerne der Augennerven und des Glossopharyngeus, dann die des Vagus und des Hypoglossus, weniger die des Fazialis und schliesslich die der Rumpf- und Extremitätenmuskeln. Durch Läsion der betreffenden Ganglienzellen im Bulbus und in den grauen Vorderhörnern erloschen nach und nach zahlreiche Reflexe, so vor allem der Pupillen- und Rachenreflex, beim Patienten Nr. 1 zuletzt auch die Bauchdecken- und Patellarreflexe. Anderseits bedingte die Lähmung der zur Auslösung der Stuhl- und Blasenentleerung reflexanregenden Fasern eine Störung dieser beiden Funktionen. Möglicherweise kamen aber bei diesen letzten Erscheinungen noch andere direkte Momente in Betracht. Der letale Ausgang erfolgte durch die fortschreitende Ausschaltung der automatischen Zentren im Boden der Rautengrube, hauptsächlich des Atemzentrums. Besonders deutlich trat diese Atemlähmung beim 3. Patienten in Erscheinung, bei dem die Respiration volle drei Minuten vor dem letzten Herzschlag aufhörte.

Also ein Bild, welches dem von Kerner[1]), Müller[2]) und zuletzt von van Ermengem[3]) geschaffenen Syndrom vollkommen entspricht und für Botulismus typisch ist. Aber auch bei den leichteren Fällen, welche als gemeinsame Merkmale Augenstörungen, Versiegen der Sekretion im Rachen, Sprachbehinderung, Magendarmerscheinungen und grosse allgemeine Mattigkeit bei Fehlen jeglicher Temperatursteigerung aufwiesen, konnte man bezüglich der Diagnose nicht in Zweifel sein. Dies um so weniger als im Fall 4 noch weitere Zeichen den Symptomenkomplex vervollständigten, während im Fall 2 (Frau Z.) die gleichzeitige Erkrankung mit dem Manne nach derselben Lebensmittelvergiftung eine andere Aetiologie, speziell die Annahme einer Diphtherie ausschloss.

Auf die einzelnen bei unseren Fällen beobachteten Erscheinungen näher einzugehen, halten wir für überflüssig, da die veröffentlichten

1) Kerner, Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorfallenden Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste. Tübingen 1820.

2) Müller, Deutsche Klinik (1869, 1870).

3) van Ermengem, Archives de Pharmacodynamie. Vol. III und Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 26.

Krankengeschichten keine neuen Details oder bedeutendere Abweichungen aufweisen. Wir können um so leichter darauf verzichten, als die Symptomatologie des Botulismus auch in den letzten Jahren[1]) meist sogar an Hand eines grösseren Materials wiederholt besondere Würdigung erfahren hat.

Nur ganz nebenbei sei hervorgehoben, dass in unseren schweren Fällen, im Gegensatz zu anderen Beobachtungen, so z. B. bei der Massenvergiftung mit Bohnensalat in Darmstadt (Fischer l. c.) eine echte Mydriasis, das heisst weite und zugleich starre Pupillen, und eine Akkommodationsstörung bestanden. Diese Feststellung ist insofern von Wichtigkeit, als von manchen Autoren[2]) die integrale Zusammengehörigkeit der inneren Ophthalmoplegie zum Krankheitsbilde der durch den Bac. botulinus hervorgerufenen Erkrankung angezweifelt wird. Da hier der bakteriologische Nachweis des van Ermengem'schen Erregers in beiden Fällen einwandsfrei gelungen ist, dürfte die auch sonst nicht unwidersprochen gebliebene Auffassung der genannten Autoren als endgültig erledigt betrachtet werden. Warum in gewissen Epidemien die Funktion der inneren Augenmuskeln versagt (vgl. Dorendorf), in anderen wiederum nicht (z. B. bei Fischer) oder nur angedeutet ist, ist noch nicht sichergestellt. Vermutlich handelt es sich dabei in der Hauptsache um eine Verschiedenheit in der Giftigkeit der einzelnen bisher angetroffenen Stämme[3]), die trotz einer grossen Konstanz der pathogenen Eigenschaften gewisse Verlaufsmodifikationen zur Folge hat.

Noch einen Punkt möchten wir nicht unerörtert lassen, nämlich die Bewertung der vielfach als Anfangssymptom neben den gastrointestinalen Störungen und der Trockenheit im Halse, auch in leichten Fällen beschriebenen allgemeinen Mattigkeit der Botulismuskranken. Beim Lesen der Krankengeschichten gewinnt man nicht so selten den Eindruck, als sei diese Erscheinung mittelbar mit einer einsetzenden Intoxikation des ganzen Körpers in Beziehung zu bringen, während wir geneigt sind, das Symptom direkt als Zeichen einer die Ganglienzellen der Vorder- und Seitenhörner recht früh treffenden Schädigung anzusehen. Für eine solche Annahme spricht erstlich der Umstand, dass wir in geeigneten Fällen beobachten konnten, wie aus der initialen Mattigkeit gewisser Körperteile sich sukzessive eine zunehmende Muskelschwäche entwickelte, die schliesslich zu Paresen und ausgesprochenen Lähmungen speziell der Rumpf- und Nackenmuskulatur, sowie zum Erlöschen der Patellarreflexe führte. Ausserdem ist nach unseren (cf. S. 323, 326 u. 330) und anderer Untersucher

---

1) Fischer, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59. — Bürger, Med. Klin. 1912. — Schumacher, Münchener med. Wochenschr. 1913. — Schede, Med. Klin. 1916. — Dorendorf, Deutsche med. Wochenschr. 1917.

2) Lewin und Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. 1905. (Zitiert nach v. Ermengem, Handbuch v. Kolle-Wassermann.)

3) van Ermengem, l. c. S. 924.

Erfahrungen [Madsen[1])] die Schlaffheit der Muskulatur, speziell die Entspannung der Bauchdecken beim Betasten von Tieren, denen Botulismusgift subkutan eingespritzt wurde, manchmal ein Frühsymptom der sich ausbildenden Erkrankung. Schliesslich beweisen unsere pathologisch-anatomischen Befunde am Menschen, über die im übernächsten Abschnitt berichtet wird, dass die Vorderhörner in vorgeschrittenen Fällen Veränderungen zeigen, die mindestens ebenso weitgehend sind, wie die am Hirnstamm und am verlängerten Marke. Es könnte danach die häufig gleich in den ersten Tagen angetroffene, dem Patienten wie dem Arzt in die Augen fallende Mattigkeit (vgl. die ersten Fälle von Schumacher l. c.) recht wohl als Ausdruck einer beginnenden funktionellen Läsion medullärer Zentren betrachtet werden.

Was die Therapie anlangt, so stehen uns über die Wirksamkeit des Botulismustoxins, über welches im letzten Jahre von Nonnenbruch[2]) und Dorendorf (l. c.) Günstiges berichtet wurde, noch keine Erfahrungen zur Verfügung. Leider wurden solche dadurch verhindert, dass das Serum, welches durch unsere Spitalapotheke telegraphisch angefordert wurde, vom Institut für Infektionskrankheiten in Berlin ebenso wie in den Fällen von Umber und Schede (l. c.) nicht geliefert werden konnte. Der von uns mit Diphtherieantitoxin nach dem Vorschlag von Kob (l. c.) an drei Fällen gemachte Behandlungsversuch blieb vollkommen erfolglos, genau so wie in den Fällen von Schede und von Dorendorf. Allerdings zeigten die drei Patienten, als sie in unsere Behandlung kamen, meist sehr schwere neuroparalytische Erscheinungen und es lag die Möglichkeit nahe, die Unwirksamkeit des Serums damit zu erklären, dass das Botulismustoxin bereits fest verankert war und durch das Diphtherieimmunserum aus seiner Bindung nicht mehr losgelöst werden konnte. Unsere Experimente, auf deren Schilderung im Abschnitt VI verwiesen wird, ergaben aber mit aller Bestimmtheit, dass dem Diphtherieserum selbst in hohen Dosen überhaupt keine neutralisierende bezw. die Wirkung des Botulismustoxins in irgend einer Weise beeinflussende Fähigkeit besitzt, weswegen wir auch von weiteren derartigen Behandlungsversuchen am Menschen definitiv Abstand nahmen.

III. Epidemiologie.

Die grosse Wahrscheinlichkeit, die auf Grund der klinischen Untersuchung für die Annahme eines Botulismus sprach, gestattete auch in den vier Fällen die Nachforschung nach der Ursache der vermuteten Vergiftung mit Fleischprodukten von vornherein recht nachdrücklich und zielbewusst zu gestalten. Ein solches Vorgehen war auch hier unumgänglich notwendig, da die Möglichkeit einer Nahrungsmittelvergiftung von den Patienten und ihren Angehörigen meist aus einer unverständigen

1) Madsen, zitiert nach v. Ermengem l. c.
2) Nonnenbruch, Münchener med. Wochenschr. 1917.

Scham oder einer instinktiven Angst vor behördlichen Revisionen lange und hartnäckig geleugnet wurde. Ausserdem wurde die Suche nach den botuligenen Speisen noch dadurch erschwert, dass es sich bei unseren Beobachtungen um sporadische bezw. ganz kleine Gruppenerkrankungen handelte. Trotzdem gelang es in der Anamnese aller Fälle sichere Anhaltspunkte für die Aetiologie des Leidens zu gewinnen und in drei Fällen auch hinreichende Mengen der verdächtigen Nahrungsmittel zur Untersuchung zu erhalten.

In den ersten zwei Beobachtungen ergaben unsere Ermittlungen, die teilweise mit liebenswürdiger Unterstützung des Herrn Dr. Müller aus Pfalzburg geschahen, folgendes: Im Spätherbst 1916 mussten die Eheleute Z. bei einer Kuh, bei welcher der Kreisarzt eine „polybakterielle Pyelonephritis“ festgestellt hatte, eine Notschlachtung vornehmen, weil die Behandlung des Tieres keinen Erfolg versprach. Von dem mit der Qualifizierung „I A“ zum Verkauf freigegebenen Fleisch wurde etwa der vierte Teil von den Nachbarn übernommen und ohne Schaden verbraucht. Eine Familie, die etwa zwei Pfund des Fleisches einpökelte und dieses im gekochten Zustand genoss, blieb völlig gesund. Der Rest des Fleisches wurde im Haushalt der Eheleute Z. teilweise im frischen Zustande verzehrt, teilweise gesalzen (etwa vier Wochen) und später geräuchert (vier bis sechs Wochen). Nach der Aussage der Nachbarn soll das Fleisch, bevor es verarbeitet wurde, einige Tage auf dem Heuboden gelegen, gewässert und schlecht eingesalzen worden sein. Der von uns gewonnene Eindruck des sichtlich vernachlässigten Haushaltes lässt diese Möglichkeit zu. Die lokalen Bedingungen der in der Küche vorgenommenen Räucherung waren, wie wir uns selbst überzeugen konnten, vom hygienischen Standpunkt leidlich gute. Nach der Räucherung hing das Fleisch an einer gut durchlüfteten Stelle.

Im Anfang November 1916 wurde das Rauchfleisch allmählich verzehrt. Die Kinder der Z. hatten von Anfang an einen Widerwillen gegen dasselbe und wollten, nachdem sie einmal darauf Leibschmerzen bekommen hatten, nicht mehr davon essen. Sie hatten danach angeblich nur eine beträchtliche Obstipation beobachtet. Ein Malermeister erhielt gelegentlich auch etwas von dem Fleisch, meist in gekochtem Zustande.

Die beiden Eheleute, die die stärksten Erscheinungen zeigten, hatten auch am meisten von dem Rauchfleisch gegessen, besonders der als Holzfäller schwer arbeitende Mann, der täglich grosse Mengen meist in ungekochtem Zustande auf seiner Arbeitsstätte im Walde genoss, während die Frau es für sich gewöhnlich kochte, bis dann beide unter den oben beschriebenen Erscheinungen erkrankten. Von dem Rauchfleisch wurde noch ein geringer Rest in Gestalt eines etwa 1 Pfund schweren Stücks gefunden und uns zugeschickt. Es gelang aus ihm, wie weiter unten ausführlich berichtet wird, den van Ermengem'schen Erreger in Reinkultur zu züchten.

Nicht ganz so klar liegen die Verhältnisse bei dem dritten unserer Fälle. Wie bereits erwähnt, war der Patient Hilfsschaffner bei der Eisenbahn und hatte als solcher auf seinen Fahrten unter den jetzigen Verhältnissen Schwierigkeiten mit der Verpflegung. Um dem abzuhelfen, versorgte ihn seine Frau auf den Dienstreisen mit selbstgemachten Konserven, die angeblich genau nach Vorschrift bereitet wurden. Diese Konserven (Erbsen mit Fleisch, Sauerkraut u. dgl.) ass Patient, am Ende seiner Fahrt angelangt, meist in ungekochtem Zustande, da er gewöhnlich keine Möglichkeit hatte, sich die Speisen zu wärmen. Aufgefallen sei ihm in letzter Zeit, dass die Konserven ab und zu etwas „scharf" gerochen hätten, er hätte sie aber trotzdem gegessen. Die Frau hätte von den Nahrungsmitteln nichts genossen, da sie sie für ihren Mann reservierte.

Dank der Freundlichkeit von Herrn Dr. Cromback aus Zabern wurden uns etwa 2 Tage nach dem bereits erfolgten Tode des Patienten einige der genannten Konservenbüchsen übermittelt. Sie stammten z. T. aus dem Absteigequartier des Mannes, z. T. aber aus dem von der Frau aufgestapelten Vorrat, und waren alle noch uneröffnet. Auch in diesem Fall ergab die bakteriologische Untersuchung neben anderen Saprophyten Stäbchen, welche morphologisch und biologisch die Kennzeichen des Bacillus botulinus trugen.

Bei dem vierten Fall sind wir lediglich auf die summarischen Angaben des etwas schwer besinnlichen Patienten angewiesen. Immerhin geht aus ihnen mit Sicherheit hervor, dass Patient in Pfalzburg am 24. 7., also etwa 7 Tage vor der in die hiesige Klinik erfolgten Aufnahme, abends ein Stückchen von einer geräucherten Fleischwurst ass, die ihm selbst nicht einwandsfrei erschienen sei. Da er sich von da ab sehr elend gefühlt und ausser Tee und Breikost nichts habe zu sich nehmen wollen, anfänglich infolge des Brechreizes, später infolge der Durchfälle, glaubt er seine Erkrankung auf den Genuss der verdorbenen Wurst zurückführen zu müssen. Reste der vom Patienten verdächtigen Wurst waren nicht mehr da.

Unsere Nachforschungen erwiesen demnach in allen 4 Fällen, dass die Erscheinungen von Botulismus im Anschluss an den Genuss von geräucherten Fleischwaren (Rauchfleisch, Wurst) bzw. Gemüse-Fleischkonserven auftrat, nachdem diese Nahrungsmittel in nicht gekochtem Zustande gegessen worden waren. Die betreffenden Speisen schienen dem Geschmack nach nicht einwandsfrei gewesen zu sein. Sie waren in drei Beobachtungen schlecht zubereitet, nämlich in Fall 1 und 2, in unzweckmässiger Weise auf dem Heuboden in frischem Zustande aufbewahrt und dann in einer zu schwachen Salzlake gepökelt, in Fall 3 infolge fehlerhafter Gummiringe an den Konservenbüchsen unvollkommen abgedichtet, vielleicht auch ungenügend sterilisiert.

Alles dies lässt sich mit den Erfahrungen über die Biologie des Bacillus botulinus und die botuligenen Nahrungsmittel ohne weiteres in

Einklang bringen. Besonders in Fall 1 und 2, in denen einige Feststellungen direkt als Ergebnisse ad hoc angestellter Kontrollversuche am Menschen angesehen werden könnten; es stellte sich nämlich dasselbe Fleisch, das vorschriftsmässig von den Nachbarn gepökelt worden war, auch roh gegessen als unschädlich heraus, und bei dem Rauchfleisch der Patienten bewahrte zu Hause das Abkochen fast völlig vor Vergiftungserscheinungen (Frau, Kinder, Maler), während der Genuss des Fleisches roh, beim Vater, eine tödliche Intoxikation bedingte.

Nicht uninteressant, aber vorläufig unaufgeklärt, ist folgende Tatsache: Unsere Fälle stammen alle aus einer bestimmten Gegend und die einzelnen Orte, in denen die Patienten erkrankten, liegen nur einige Kilometer von einander entfernt. Vielleicht darf man daraus den Schluss ziehen, dass der Bacillus botulinus, der absolut nicht ubiquitär ist und ausserhalb der botuligenen Speisen bisher nur einmal in Schweinefäzes gefunden sein soll (Kempner), nur in manchen Gegenden gedeiht, die infolge geologischer, klimatischer oder tier- bzw. pflanzenzüchterischer Bedingungen besonders dazu disponieren.

IV. Pathologisch-anatomische Befunde.[1])

Von unseren vier Fällen kamen die zwei tödlichen (Nr. 1 und 3) zur Autopsie. Die Obduktion geschah beide Male etwa 8—10 Stunden nach dem erfolgten Exitus.

Was zunächst den makroskopischen Befund anbelangt, so ergab die Untersuchung (Prof. Mönckeberg) bei der ersten Beobachtung lediglich eine rechtsseitige, im Stadium der grauen Hepatisation befindliche Unterlappenpneumonie, verbunden mit serofibrinöser Pleuritis, Aspirationsherden in den übrigen Lungen und einer diffusen Bronchitis, sowie einen follikulären Darmkatarrh. Im übrigen fehlten, ausser einer allenthalben sich geltend machenden venösen Stase, speziell am Zentralnervensystem und den parenchymatösen Organen, jegliche sichtbare Veränderungen.

Im zweiten Falle fand sich (Sekant Prof. Mönckeberg) ausser einer Hyperämie des Gehirns und seiner Häute nichts Abnormes an den nervösen Zentralorganen. Die gleiche Hyperämie wurde in mehr oder minder ausgesprochenem Masse an den Nieren, an der Leber, sowie an der Schleimhaut des Magendarmtraktus beobachtet. Die Lungen zeigten eine akute Blähung verbunden mit Zwerchfelltiefstand, ferner hämorrhagische bronchopneumonische Herde und eine eitrig-katarrhalische Bronchitis, besonders auf der rechten Seite.

---

1) Herrn Prof. Mönckeberg, Direktor des Strassburger Pathologischen Instituts, sprechen wir für die sehr entgegenkommende Ueberlassung der Organe, sowie für die freundliche Durchsicht einzelner Präparate auch an dieser Stelle unseren ergebensten Dank aus. Herrn Privatdozenten Dr. G. B. Gruber, Prosektor in Mainz, sind wir wegen seiner überaus liebenswürdigen Nachuntersuchung der Schnitte und der bei ihrer Deutung geleisteten Hülfe zu grosser Dankbarkeit verpflichtet.

Die histopathologische Untersuchung förderte an den parenchymatösen Organen lediglich unspezifische Veränderungen zutage. So erschienen in beiden Fällen am Herzfleisch manche Zellkerne des Muskelsynzytiums gebläht. Die Nieren boten in den Harnkanälchen schollige und hyaline Massen dar. In der Milz und auch in der Leber fand sich im Falle 1 neben geringem Oedem auch etwas abgelagertes Pigment. Alle untersuchten Organe (ausser den eben genannten auch Lungen, Nebennieren und in einem Fall auch Darm) zeigten mikroskopisch das Bild einer verschieden stark ausgesprochenen venösen Hyperämie.

Aehnliche Befunde wurden am Menschen bereits von verschiedenen Autoren erhoben, z. B. von Souchay, van Ermengem, Bürger, Schumacher und Dorendorf. Alle heben den regelmässigen Nachweis einer Blutüberfüllung der meisten parenchymatösen Organe hervor. Beim Tier ergibt die mikroskopische Exploration „stets das Vorhandensein schwerer Veränderungen und zwar unabhängig von dem Wege, auf dem die Gifteinverleibung erfolgt ist. Man findet Hyperämie der meisten parenchymatösen Organe, Gefässerweiterungen in der Leber, in den Nieren, im Magen, im Darm" u. dgl., Degeneration in der Leber und auch frühzeitig solche am Herzen. van Ermengem[1]), dem wir diese Daten entnehmen, ist daher der Ansicht, dass das Botulismusgift auf zahlreiche zelluläre Elemente eine deutliche und frühzeitige Wirkung ausübe. Im Gegensatz dazu scheinen die analogen Erhebungen am Menschen bisher nichts Charakteristisches ergeben zu haben und können ebensogut als Folgezustand der zeitlebens nachgewiesenen Störungen der Blutzirkulation und vor allem der Atmung angesehen werden, die zu einer stärkeren Kohlensäureüberladung des Blutes geführt haben.

Wir kommen nun auf die histopathologische Untersuchung des Zentralnervensystems zu sprechen. Da bis vor kurzem die Bemühungen, durch Nachweis entsprechender Veränderungen das pathologisch-anatomische Korrelat für die neuroparalytischen Erscheinungen zu finden, nur spärliche Resultate zeitigten, sollen die nachstehenden Befunde etwas ausführlicher geschildert werden.

Von dem Zentralnervensystem wurde untersucht der Hirnstamm, die Medulla oblongata und das Rückenmark. Auf das mikroskopische Studium eventueller Veränderungen am Gross- und Kleinhirn, sowie am peripheren Nervensystem wurde verzichtet, weil nach den Erfahrungen am Tier irgendwelche charakteristische Läsionen in den ersteren fast nicht zu bemerken sind und in den Hirn- sowie auch Spinalnerven vollkommen fehlen[2]).

Die zerebrospinalen Organe wurden in starker Formalinlösung fixiert und in Zelloidin bzw. Paraffin eingebettet. Zwecks Prüfung auf fettige

1) van Ermengem, l. c. S. 931.

2) cf. van Ermengem in Kolle-Wassermann. Bd. 4. S. 931.

Degeneration wurden in letztem Falle auch Gefrierschnitte angefertigt und mit Sudan III bzw. Scharlachrot gefärbt. Von den zur Untersuchung des Nervensystems gewöhnlich geübten Methoden kamen zur Anwendung einmal die Marchi'sche Methode, teilweise kombiniert mit Ammoniakkarmin, Hämatoxylin-van Gieson-Färbung. Ausserdem wurde noch beide Male ergänzungshalber die Weigert'sche Markscheidenfärbung herangezogen. Die Nissl'sche Methode konnte aus äusseren Gründen nur im letzteren der beiden Fälle (Pat. Nr. 3) verwendet werden.

Im folgenden seien die in den verschiedenen Teilen des zentralen Nervensystems beobachteten Läsionen in aller Kürze zusammengestellt.

Fall 1. 1. Vorderster Teil des Grosshirnstiels in der Höhe des Okulomotoriusaustritts. In den Wurzeln des N. III schwere Degenerations (Dgn.)-Erscheinungen in Gestalt von Fettkörnchenzellen (Fkz.)-Einlagerung und varikös entarteten markhaltigen Nervenfasern.

2. Oberer Rand der Brücke. Häufung von varikösen bzw. unregelmässig kalibrierten Nervenfasern im N. IV und im Randbezirk desselben, auch in dessen Kreuzung. Hie und da Schollen und vereinzelte Fettkörnchen, teils in paravaskulärem Lymphscheidengewebe, teils entfernt von den Gefässen. Fettiger Markzerfall (Mzf.). Ganglienzellen (Gglz.) anscheinend nur wenig verändert.

3. Dasselbe weiter spinalwärts. In den seitlichen Strängen, wohl Teilen des Lemniscus med., schwere herdförmige Markscheiden-Dgn. mit perivaskulären Fkz.

4. Mittlerer Teil der Brücke. In den ventralen Partien nur einzelne diffus verstreute variköse Fasern, hauptsächlich in den Py.-Bahnen, weniger in den Brückenfasern. Corpus restiforme stärker degeneriert; daselbst Mzf. und Fkz.

5. Unterer Rand der Brücke in der Höhe des Colliculus facialis. Die laterale Fazialiswurzel (Pars secunda), aber auch in der Nähe des N. VII- und N. VI-Kernes, z. T. in denselben, Zeichen von Dgn. Corp. restiforme wie in Nr. 4.

6. Oberer Teil der Medulla oblongata. Gglz. des Nucl. ambiguus zeigen teilweise fettig degenerative Umwandlung, besonders auf einer Seite. Staubförmiger Zerfall der Nissl'schen Körperchen. Kerne meist verdeckt, häufig exzentrisch gelagert. Die aus dem Nucl. ambiguus austretenden N. IX- und N. X-Fasern weisen schwarze variköse bzw. körnige oder doch unregelmässige Züge und Schollen auf. Gglz. der Oliven anscheinend intakt. Im Bereich der Py.-Bahnen deutliche Fasern-Dgn. und Fkz. Aber auch im sensiblen Stranggebiet sind geschrumpfte schwielige Elemente sichtbar.

7. Medulla oblongata, unterer Teil der Oliven. Auch die Gglz. des N. XII sind, ähnlich wie im Nucl. ambig., degenerativ verändert, ebenfalls mehr einseitig. Analog verhalten sich die austretenden N. XII-Fasern, die allerdings nur in Bruchteilen sichtbar sind. Py.-Bahnen wie in Nr. 6.

8. Rückenmark, Halsteil (s. Fig. 1, Taf. IV). In den grossen multipolaren Ggl. der Vorderhörner, aber auch in dem Processus reticularis deutliche degenerative Veränderungen, welche die grössere Hälfte der Gglz. befallen und auf einer Seite stärker ausgeprägt sind, als auf der anderen. Diese Veränderungen äussern sich in einer fettigen, im ungefärbten Marchipräparat am deutlichsten zum Ausdruck kommenden Umwandlung des lipochromen Pigments, welche den ganzen Zellleib bis auf eine mehr oder weniger schmale freie Zone schwarz erscheinen lässt. Die Schwärzung, welche sich bei stärkerer Vergrösserung in eine Menge kleiner dunkler Pünktchen auflöst, verdeckt in der Regel Kern und Kernkörperchen. Nur selten findet sie sich zu beiden Seiten des noch anscheinend unveränderten Kerns. Hie und da beobachtet man noch vor ausgesprochener Chromatolyse exzentrische Lagerung des Kerns. Einzelne Gglz. sind gut erhalten und zeigen im Vergleich zu den erkrankten, konzentrisch um den Kern an-

geordnete braungelblich gefärbte Nissl'sche Körperchen. Auch in den Py.-Strängen sind Dgn.-Stränge in Form entarteter, ungleich kalibrierter Fasern zu sehen und zwar mehr in den Seiten- als in den Vordersträngen. Ganz frei von Veränderungen sind aber anscheinend auch die sensiblen Elemente nicht. Leptomeninx frei.

9. Brustmark oberer Teil. In den Gglz. der Vorderhörner ähnliche Prozesse wie in Nr. 8, nur weniger ausgesprochen; der staubförmige Zerfall der Nissl'schen Granula ist weniger ausgedehnt. Kern und Nukleolus sind häufiger sichtbar. Manchmal erscheint der Kern exzentrisch und an die Seite gedrückt. An den Py.-Bahnen dieselben Veränderungen wie in Nr. 8.

10. Brustmark mittlerer Teil. Die degenerativen Veränderungen an den Seiten- und Vordersträngen sind sichtlich geringer. Auch die Läsionen der Gglz. zeigen geringere Grade an.

11. Brustmark unterer Teil. Desgl.

12. Lendenmark. Gelegentlich geringer staubförmiger Zerfall der Nissl'schen Granula. Py.-Bahnen nur noch wenig affiziert.

13. Sakralmark. Keine sicheren Veränderungen.

Fall 2. 1. Durch die Gegend des Okulomotoriuskernes, In den Gglz. des Nucl. ruber stellenweise deutlicher staubförmiger Zerfall mit exzentrischer Verlagerung des Kernes und Verwaschensein der Zellkonturen. In den Kernen des N. III nur ganz vereinzelt derartige Dgn.-Erscheinungen.

2. Durch die oberen und mittleren Partien der Brücke. Kein abnormer Befund.

3. Durch den Trigeminuskern. In Gglz. des Kernes von N. V vielfach fettige Dgn. des lipochromen Pigments und Deformierung derselben.

4. Durch die Bindearme des Kleinhirns in der Nähe und durch den Fazialis- sowie Abduzenskern. Fasern von N. VII besonders in der Pars secunda weisen leichte Osmiumschwärzung sowie variköse Verdickung auf. In den Gglz. von N. VII ebenfalls nicht sehr ausgesprochene Dgn.-Erscheinungen. Kern und Fasern von N. VI o. B.

5. Durch die Medulla oblongata in der Höhe des mittleren Teils der Oliven (s. Fig. 2, Taf. IV). Im Bereich des Nucl. ambiguus und Kernes von N. XII jeder Seite offenkundige Trigroidolysis, ferner Kernblähung der Gglz. und vielfach Schrumpfung, Vakuolenbildung und Deformierung derselben unter Abrundung ihrer Aussenkontur. Auf einer Seite zeigen die Fasern von N. IX Osmiumschwärzung sowie Einlagerung von Fkz. auf.

6. Durch den untersten Teil der Oliven. In den Fibr. arcuatae externae geringe positive Marchireaktion.

7. Dicht unterhalb der Pyramidenkreuzung. Vielfach Blähung von Gglz. der Seitenhörner mit Lysis bzw. feiner Zerkrümmelung, teilweise mit unregelmässiger Verklumpung der Nissl'schen Schollen.

8. Oberster Zervikalabschnitt. Zellkerne verdeckt durch stark geschwärzte verklumpte Massen (Marchi), häufig auch fehlend. Zellkonturen diffus. Einzelne Fasern in den Seitensträngen varikös entartet.

9. Mittlerer Zervikalabschnitt. Desgl., nur nicht so stark ausgeprägt. Stellenweise alle Gglz. durch staubförmigen Zerfall der Nissl'schen Granula getrübt.

10. Unterer Zervikalabschnitt. Obiger Befund nur angedeutet sichtbar.

11, 12, 13, 14, 15. Im Dorsal-Lumbal- und Sakralmark nichts Abnormes nachweisbar.

Die gefundenen Veränderungen am Zentralnervensystem sind also im ersten Falle ziemlich ausgedehnt und mannigfaltig. Sie betreffen zunächst in mehr oder minder ausgesprochenem Masse fast alle motorischen

Kerne der Hirnnerven und teilweise die aus ihnen hervortretenden Wurzeln besonders am Vagus, Glossopharyngeus, Hypoglossus, weniger an den Augennerven und dem Fazialis. Fast noch stärker sind diese Alterationen im Rückenmark, hauptsächlich in dessen Halsabschnitt. Sie machen sich dort relativ am stärksten an den Vorderhörnern, weniger an den Seitenhörnern bemerkbar und nehmen sakralwärts ständig ab. Die Degenerationsvorgänge an den Nervenzellen äussern sich in auffallendem diffusem Dunkelwerden des Zellleibes bedingt durch Osmiumschwärzung des fettig entarteten lipochromen Pigments, in dem staubförmigen Zerfall der Nissl'schen Granula und exzentrischer Lagerung des Kernes. Aber auch weitere Abweichungen der Zellstruktur von der Norm wie Schrumpfung, verwaschene Konturierung, Zerfransung des Zellleibs kommen ziemlich häufig vor. Zugleich erscheinen manchmal auch die Zellausläufer, soweit dies bei den angewandten Methoden sichtbar wird, stärker gefärbt und geschlängelt. Gliawucherungen sind nicht nachweisbar.

Ausserdem sind affiziert die motorischen Faserstränge im Hirnstamm, verlängerten Mark und Rückenmark und zwar vor allem die in den Seitensträngen verlaufenden Pyramidenbahnen. Dies manifestiert sich in einer ungleichen Kalibrierung, varikösen Verdickung und scholligem Zerfall der Markscheiden, sowie im Auftreten von Fettkörnchenzellen im perivaskulären Lymphscheidengewebe oder in dessen weiterer Umgebung. Ebenso wie der degenerative Prozess an den Ganglienzellen werden diese Läsionen nach unten zu immer geringer.

An manchen Stellen macht es den Eindruck, als wenn auch einzelne sensible Leitungsbahnen geschädigt seien (Lemniscus medialis, Hinterstränge). Die wahrgenommenen, nicht sehr erheblichen Veränderungen gestatten jedoch keine einwandfreie Deutung.

Die Meningen sind frei von entzündlichen Prozessen. Die Blutfüllung der Gefässe ist an vielen Stellen stärker als normal, jedoch lassen sich nirgends grössere Extravasate oder hämorrhagische Herde nachweisen.

Ganz analoge, wenn auch nicht so ausgesprochene Veränderungen finden sich in dem zweiten Fall. Sie erstrecken sich hauptsächlich auf das Gebiet des Glossopharyngeus-, Vagus- und Hypoglossuskernes, sowie auf die alleroberstcn motorischen Ganglienzellen des Zervikalmarkes. Die motorischen Faserstränge sind hier nur in ganz geringem Maasse befallen, hingegen erscheint die Blutfüllung der Cerebrospinalorgane viel stärker als im ersten Falle.

Vergleichen wir diese Befunde mit den Resultaten der tierexperimentellen Forschung, so fallen sofort weitgehende Analogien auf. So hat schon vor 20 Jahren Marinesco[1]) schwere Degenerationserscheinungen an den Vorderhörnern des Rückenmarkes, des verlängerten Markes und

1) Marinesco, zit. nach van Ermengem. Kolle-Wassermann. Bd. 4. S. 931.

der Brücke, Erscheinungen, die mit Zerfall, Chromatolyse und vollkommenem Schwinden der Nissl'schen Körperchen einhergingen, beobachtet und beschrieben, Von Kempner und Pollack[1]), Ossipoff[2]), Römer und Stein[3]) u. a. wurden dann die Erfahrungen Marinesco's bestätigt und bezüglich des Mechanismus und Ablaufs des Entartungsprozesses in mancherlei Hinsicht vervollstängigt. Auf die Einzelheiten ihrer interessanten Mitteilungen kann hier nicht eingegangen werden, hervorgehoben sei nur, dass van Ermengem, der diese Ergebnisse in seiner Monographie über den Botulismus bespricht, zu der Ueberzeugung kommt, dass sie den Symptomenkomplex der Wurstvergiftung in eindeutiger Weise erklären.

Beim Menschen fehlte es bis vor kurzem, als wir mit diesen Untersuchungen begannen, an sicheren Belegen für einen derartigen ursächlichen Zusammenhang; die früheren darauf hingerichteten Nachforschungen verblieben entweder resultatlos oder zeitigten nur vage Angaben. So berichtete Souchay[4]) neben einer ähnlichen Schädigung der übrigen Organe von einer passiven Kongestion des Gehirns. In den 3 zur Autopsie gelangten Fällen der von Fischer[5]) publizierten Darmstädter Epidemie wird ausdrücklich vermerkt, dass in Teilen des Nervensystems, die zur mikroskopischen Untersuchung nach Giessen versandt wurden, keine charakteristischen Veränderungen nachzuweisen waren. Schumacher[6]) spricht ohne weitere Details von einer starken Blutfülle der inneren Organe, darunter des Gehirns. In der Ende 1916 erschienenen Publikation von Schede[7]) fehlen pathologisch-anatomische Erhebungen. Nur Bürger[8]) gibt bei einem Fall (I. Gruppe, 5. Erkrankungsfall) an, dass im „Gehirn die Ganglienzellen gut erhalten waren, während sie im Okulomotoriuskerngebiete vielfach staubförmigen Zerfall der Nissl'schen Granula, exzentrische Lage der Kernes usw." erkennen liessen.

Erst vor nicht langer Zeit sind von Dorendorf[9]), als bereits unsere Untersuchungen im wesentlichen abgeschlossen und in einem Vortrag niedergelegt waren[10]), bei einem Patienten, der am 17. Krankheitstage, 15 Tage nach dem Auftreten bulbärer Lähmungen, tödlich endete, ausführlichere und genauere Mitteilungen über die histopathologischen Veränderungen des Zentralnervensystems bei Botulismus gemacht worden. Dieser Autor fand „die Ganglienzellen im Rückenmark und Kleinhirn intakt, dagegen in der Vierhügelregion, der Brücke und der Medulla oblongata sehr ausgedehnte chromatolytische Veränderungen. Sehr zahl-

1) Kempner und Pollack, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 42.
2) Ossipoff, Ann. Inst. Pasteur. 1900. T. 14. Zit. nach van Ermengem.
3) Römer und Stein, Arch. f. Ophthalm. 1904. Nr. 2.
4) Souchay, Inaug.-Diss. Tübingen 1889.
5) Fischer, Diese Zeitschr. 1906. Bd. 59.
6) Schumacher, Münchener med. Wochenschr. 1913.
7) Schede, Med. Klinik. 1916. Nr. 50.
8) Bürger, Med. Klinik. 1913. Nr. 45.
9) Dorendorf, Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 50. S. 1555.
10) Semerau und Noack, Mitteilungen über Botulismus. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 1312.

reiche Zellen zeigen in den Kernen des Vagus, Okulomotorius und Abduzens fast völlige Chromatolyse und Destruktion. Die meisten Zellen erscheinen zerfressen oder besenförmig aufgelöst". Auch die Ganglien des Grosshirns weisen leichte chromatolytische Veränderungen auf. Gliawucherungen in den nervösen Zentralorganen sind spärlich, hämorrhagische Herde fehlen. Hingegen sind die Gefässe stark mit Blut gefüllt. Die peripheren Nerven (Okulomotorius, Vagus, Rekurrens) und manche in ihrer Funktion gestörte Muskel (Postikus, Vokalis) verhalten sich normal.

Prinzipiell deckt sich dieses Ergebnis mit den unsrigen in den wichtigsten Punkten vollkommen. Es unterscheidet sich von den oben geschilderten Befunden hauptsächlich darin, dass Dorendorf bei seinem Fall keine Läsionen des Rückenmarks verzeichnet, während wir solche, ähnlich wie im Tierexperiment, mit aller Bestimmtheit, speziell in dem ersten Fall, fast im ganzen Verlauf der Medulla, besonders aber in deren Halsteil, nachweisen konnten. Auch waren bei unseren Fällen die motorischen Faserstränge sowohl im verlängerten wie auch Rückenmark mehr oder weniger ergriffen. Nun zeigte aber der Patient von Dorendorf zeitlebens abgesehen von der am zehnten Tag notierten „grossen Hinfälligkeit" und einer zwei Tage anhaltenden Störung der Urinentleerung („Lähmung des Detrusor vesicae") keine weiteren klinischen Symptome, welche auf eine funktionelle Läsion des Rückenmarkes hindeuten würden. Die scheinbare Diskrepanz der Befunde ist also wohl darauf zurückzuführen, dass bei dem Patienten von Dorendorf der Prozess mehr torpid verlief, sich auf die im Schädelinnern befindlichen nervösen Organe beschränkte und erst infolge langsamen Uebergreifens auf die lebenswichtigen Zentren im vierten Ventrikel den tödlichen Ausgang herbeiführte. In unseren Fällen hingegen setzte die Vergiftung rascher und diffuser ein und schädigte die spinalen Teile des Zentralnervensystems von vornherein. Es scheint dabei die Ausdehnung und Intensität der pathologischen Veränderungen ceteris paribus im umgekehrten Verhältnis zu der Schwere der Intoxikation, in direktem dagegen zu der Dauer ihrer Einwirkung zu stehen. Jedenfalls brauchen die Läsionen, um postmortal mit aller Deutlichkeit hervorzutreten, eine gewisse Zeit. Damit hängt es zum Teil wenigstens zusammen, dass in dem schwersten der drei genauer untersuchten Fälle (unser Fall 3; $5^1/_2$ Tage Krankheitsdauer) die histopathologische Ausbeute eine mittelmässige ist, bei einem anderen, mehr Chronischerkrankten (unser Fall 2; $8^1/_2$ Tage Krankheitsdauer) sich schon recht ansehnlich darstellt und am prägnantesten, wenigstens soweit es den Hirnstamm und die Medulla oblongata betrifft, in dem Dorendorf'schen Fall hervortritt (17 Tage Krankheitsdauer). Zugleich erklärt eine solche Deutung die Tatsache, dass bisher trotz emsigen Suchens in sehr schweren und rasch letal verlaufenden Fällen wie bei der Darmstädter Epidemie der Befund ein negativer war. Andererseits darf man wohl sagen, dass bei den chronisch verlaufenden Krankheitsfällen die

histopathologischen Veränderungen, wie man sich durch Vergleich beider Befunde überzeugen kann, dem klinischen Bilde im wesentlichen entsprechen. Damit ist nun auch für den Menschen, wie das van Ermengem[1]) mit Sicherheit vorausgesagt hatte, der bisher nur beim Tier gelungene Beweis erbracht, dass die neuroparalytischen Erscheinungen beim Botulismus durch adäquate, auf das Botulismustoxin zurückzuführende Läsionen des Zentralnervensystems bedingt sind.

V. Untersuchung des verdächtigen Nahrungsmittels der beiden ersten Fälle.

Der bakteriologisch-toxikologische Nachweis der Vergiftungsursachen gelang uns in den beiden ersten, kausal zusammengehörigen Fällen, die mit Sicherheit auf den Genuss von mangelhaft konserviertem, zum Teil noch vorhandenem Rauchfleisch zurückgeführt werden konnten.

Das uns eingesandte ungefähr pfundschwere Fleischstück war von normaler fester Konsistenz, auf frischer Schnittfläche rot und mit einzelnen grauen Partien durchsetzt. Der Geruch des Fleisches war sehr charakteristisch: durchdringend ranzig, buttersäureähnlich, nicht fötid. Die von Bürger[2]) angegebene chemische Reaktion auf die Anwesenheit von Bacillus botulinus bezw. der von ihm gebildeten organischen Säuren — die Befeuchtung des Fleisches mit Kupferazetatlösung — fiel positiv aus. Das intermuskuläre Bindegewebe färbte sich blaugrün. Die mikroskopische Untersuchung des Fleisches auf Bacillus botulinus unterblieb, da Kulturversuche mit Fleischstücken das Vorhandensein einer mannigfaltigen Mischflora ergaben.

Am 3. 12. 1916 (drei Wochen nach dem Auftreten der ersten Vergiftungserscheinungen in der Familie Z.) wurde aus verschiedenen, räumlich getrennten Portionen des Fleisches ein möglichst konzentrierter Extrakt in steriler physiologischer Kochsalzlösung bereitet und in Dosen von 0,5 und 0,25 ccm je einem Meerschweinchen subkutan injiziert. Beide Tiere zeigten ungefähr von der 12. Stunde an die typischen Botulismussymptome in allmählicher Steigerung: Erweichung der Muskulatur, besonders der Bauchdeckenmuskulatur, Paresen der Extremitäten, Mydriasis, Pupillenstarre, starke Speicheldrüsensekretion, Aphagie, Rauheit der Stimme bis zur Aphonie, Urin- und Kotretention, starke Abmagerung. Der Tod erfolgte nach 48 bezw. 50 Stunden. Die Obduktion ergab makroskopisch, ausser starker Füllung der Gallen- und Harnblase und Hyperämien in einzelnen Organen, keine besonderen Befunde. Ein drittes Meerschweinchen erhielt eine subkutane Injektion von 0,5 ccm desselben Extraktes, nachdem dieser drei Minuten auf Siedetemperatur erhitzt

1) van Ermengem, l. c. S. 914.
2) Bürger, l. c.

worden war, und blieb während mehrwöchiger Beobachtungsdauer vollkommen normal, ein Befund, der das etwaige Vorhandensein paratyphusartiger Fleischgifte und von Fleischzersetzungsprodukten aus der Ptomaingruppe ausschliesst und mit der Thermolabilität des Botulismusgiftes im Einklang steht.

VI. Beschreibung des reingezüchteten Bacillus botulinus.

Zur Gewinnung einer Reinkultur des Bazillus wurde in Anlehnung an die Ergebnisse van Ermengem's[1]) die Leber eines der beiden vergifteten Meerschweinchen mit Erfolg verwandt. Die sofort nach dem Tode aseptisch entnommene Leber wurde in drei Stücken in Glukosebouillonagarröhrchen versenkt. In allen drei Röhrchen traten nach zwei bis dreitägigem Aufenthalt in Zimmertemperatur um die Leberstücke herum gasbildende Kolonien auf, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung und Weiterzüchtung als Reinkulturen von Bacillus botulinus van Ermengem erwiesen.

Die morphologischen Eigenschaften unseres Stammes entsprachen vollständig den Angaben van Ermengem's: 4—9 μ lange, an den Enden abgerundete Stäbchen, häufig in Paaren hintereinander gelagert; Sporen meist endständig, hier und da auch Klostridiumformen, Begeisselung peritrich, höchstens acht Geisseln (Ornstein, Zeitschr. f. Chemoth. 1912. 1. Bd. S. 458 fand 6—20 Geisseln bei dem von ihm isolierten Stamm). Die Beweglichkeit gibt van Ermengem als gering an. Unser Stamm verhielt sich regelmässig folgendermassen: Unmittelbar nach der Entnahme aus 2 proz. Glukosebouillonkulturen, die über Pyrogallat drei Tage bei Zimmertemperatur gehalten worden waren, zeigten die Stäbchen, auch die sporentragenden, sehr starke Eigenbewegung im Hängetropfen an der Luft; nach etwa 10 Minuten ist bei einem Teil der Stäbchen Bewegung in geringerem Masse noch vorhanden und nach 30 Minuten durchweg vollkommen erloschen. Diesem, wohl der Einwirkung des Luftsauerstoffs zuzuschreibenden Befund darf allerdings kein zu grosser Wert beigemessen werden, da Beijerink[2]) und Bachmann[3]) gezeigt haben, dass die Beweglichkeit der Anaerobier auch bei völligem Ausschluss von Sauerstoff sehr wechselnd ist. In dem Verhalten gegen die Gramfärbung zeigen die bis jetzt untersuchten Stämme gewisse Unterschiede. Van Ermengem bezeichnet seinen Stamm als gramfest bei vorsichtiger Anwendung des Alkohols, während z. B. Leuchs[4]) angibt, dass sich der Stamm der Darmstädter Bohnenvergiftung weniger gramfest erwies als der Stamm van Ermengem, wenn beide Stämme

1) Van Ermengem, l. c.

2) Beijerink, Verhandl. d. Koninkl. Ak. v. Wetensch. te Amsterdam. 1893. Sekt. II. I. Nr. 10.

3) Bachmann, Zentralbl. f. Bakt. 1912. II, 36. S. 115.

4) Zeitschr. f. Hyg. 1910. Bd. 65. S. 55.

aus 48 Stunden alten Agarkulturen auf demselben Deckglas nach Gram gefärbt wurden. Bei unserem Stamm scheint das Alter der Bakterien das wesentliche Moment in der Gramfärbbarkeit zu sein. Material aus zwei Tage alter Bouillonkultur erwies sich auch bei der gewöhnlichen Anwendungsweise des Alkohols als gramfest; Material aus derselben, jedoch vier Tage alten Kultur erwies sich teils gramfest, teils als gramnegativ. Die Gramfestigkeit scheint mit zunehmender Vakuolisierung des Protoplasmas abzunehmen, da vakuolisierte Stäbchen an einem der beiden Enden, das sich durch seine leichte Anschwellung als der Sammlungsort des Protoplasmas für die Sporenbildung erwies, grampositiv waren, während der übrige Teil des Bazillenleibs die Gegenfarbe angenommen hatte. Soweit wir sehen, ist das Verhalten der einzelnen Botulinusstämme gegenüber der Gramfärbung noch nicht unter Berücksichtigung der Entwicklungsperiode, die ja bei zahlreichen Bakterien einen Einfluss auf die Gramfärbbarkeit hat, untersucht worden. Der oben erwähnte Befund von Leuchs steht mit unserem Ergebnis nicht in Widerspruch, da die Geschwindigkeit des Entwicklungsprozesses seiner beiden Stämme nicht die gleiche zu sein braucht.

In den kulturellen Eigenschaften zeigt unser Stamm ebenfalls weitgehende Uebereinstimmung mit dem Stamm van Ermengem's. Er ist streng anaerob. Selbst in 2 proz. Glukosebouillon, die schon vor dem Auskochen mit Paraffinöl in hoher Schicht bedeckt worden war, trat nie, in ebenso behandelten frischen 2 proz. Glukose-Gelatineröhrchen nur hie und da Wachstum ein; sehr gut gedieh der Bazillus dagegen in diesen und anderen Nährböden bei Gegenwart von tierischen Gewebsstücken oder unter Sauerstoffausschluss mittelst Pyrogallat. Stichkulturen in 2 proz. Glukoseagar boten keine charakteristische Wachstumsform; im Laufe von 2 Tagen setzte starke Gärung unter allmählicher Zerklüftung des Agars ein. Kulturen auf Schrägagar mit und ohne Glukose zeigten ebenfalls keine besonderen Merkmale: kleine, kreisrunde, durchsichtige Kolonien mit feingezacktem Rand, die sich nach etwa 8 Tagen auf Zuckeragar gelb verfärbten, Stichkulturen in Glukose-Gelatine zeigten ebenfalls nichts besonderes in der Form des Wachstums und führten in etwa 2 Tagen zu reichlicher Gasbildung und Verflüssigung der Gelatine; nach 6 Tagen hatten sich sämtliche Bazillen zu Boden gesetzt, während die Gelatine klar blieb. Glukose-Gelatine-Schüttelkuren zeigten häufig schöne braungelbe, mit kleineren und grösseren Stacheln besetzte Kugeln von 0,5 cm Durchmesser. In Milch liess sich bei diesem Stamm in Uebereinstimmung mit van Ermengem's Befund und im Gegensatz zu den Angaben v. Hibler's[1]) nur geringes Wachstum im Laufe von 3 Wochen erzielen; die Milch war weder koaguliert noch peptonisiert; die entstandenen Stäbchen waren länger und dünner als

1) v. Hibler, Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben. Jena 1908.

normal. Reichliches Wachstum mit guter Sporenbildung und starker Gärung wurde mit den von van Ermengem benutzten Fleischbrei-Glukose-Bouillonkulturen und Miesmuschelfleischbreikulturen erzielt. Im Gegensatz zu dem Stamm van Ermengem's, dessen Temperaturgrenze für normales Wachstum bei 35° liegt, entwickelt sich unser Stamm bei 37° sehr rasch und fast ohne Bildung von Involutionsformen. Auch Gärung und Giftbildung erfahren hierbei keine Einbusse.

Zum Studium der Toxizität unseres Stammes wurden 3 Wochen bei Zimmertemperatur unter Paraffinöl gehaltene Rindfleischbrei-Glukosebouillonkulturen verwandt. Die Kulturflüssigkeit wurde durch Gaze filtriert und im Eisschrank dunkel unter Toluol aufbewahrt. Das Gift erwies sich als sehr haltbar unter diesen Umständen: nach 8 Monaten war noch keine Abnahme der Toxizität zu konstatieren. Die Toxizität für Meerschweinchen und Mäuse bei subkutaner Injektion ergibt sich aus folgender Tabelle (sämtliche Injektionsflüssigkeiten wurden mit physiol. Kochsalzlösung auf 1 ccm gebracht):

	Giftbouillon	Tod nach:
a) Meerschweinchen:	0,02 ccm	16—19 Stunden
	0,002 „	24—29 „
	0,001 „	$1^1/_2$—2 Tagen
	0,0005 „	$1^3/_4$—4 „
	0,0001 „	25 „
b) Mäuse:	0,0001 „	$1^1/_4$ „
	0,0005 „	2 „
	0,00001 „	2—3 „

Sämtliche Tiere boten das oben charakterisierte, für Botulismus typische Krankheitsbild; bei der Dosis 0,0001 ccm traten beim Meerschweinchen nur geringfügige Erscheinungen, Weichheit der Muskulatur, eventl. lange anhaltender Penisprolaps, auf und der Tod erfolgte unter dem Bilde einer Kachexie.

Unser Stamm gehört somit zu den stark toxisch wirkenden Botulinusstämmen. Ob durch Züchtung in Schweinefleischbouillon nach Tchitchkine[1]) sich eine noch stärkere Toxizität erreichen lässt, wurde von uns noch nicht untersucht.

VII. Nachprüfung der Versuche von Kob.[2])

Dem Bericht über unsere Nachprüfung der Kob'schen Versuche mit Di-Antiserum als Gegenmittel gegen Botulinustoxin schicken wir eine Darlegung der Kob'schen Untersuchungsmethode voraus.

Giftproduzierende Botulinuskulturen standen Kob nicht zur Verfügung. Zur Vergiftung seiner Tiere benutzte er Blut, das einer an typischem Botulismus erkrankten

---

1) Tchitchkine, Ann. Inst. Pasteur. 1905.
2) Kob, l. c.

Pat. 9 Tage nach dem Genuss eines verdächtigen Schinkens, bzw. 7 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome durch Aderlass entnommen war. (Die Pat. war nach $6^1/_2$ Wochen genesen.) Er injizierte 2 Meerschweinchen je 1 ccm des Serums subkutan; bei beiden Tieren stellten sich hierauf Lähmungen des Hinterteils ein; Exitus nach 3 Tagen. Obduktionsbefund: U. a. stark gefüllte Gallen- und Harnblase. In 2 ccm Blut der Pat. war also 9 Tage nach der Intoxikation noch Gift in für Meerschweinchen tödlicher Dosis vorhanden. Zwei weiteren Meerschweinchen injizierte er nun je 2 ccm dieses Serums gleichzeitig mit je 500 I. E. Di-Antiserum, dem einen Tier gemischt, dem anderen Patientenserum getrennt vom Di-Serum. Beide Tiere bekamen nur leichte Paresen und blieben am Leben. Kob scheint jedoch die beiden Tiere nicht längere Zeit hindurch beobachtet zu haben; die Angaben des Protokolls lauten bei dem einen Tier „bleibt leben", beim anderen: „nach 3 Tagen völliges Wohlbefinden". Die von van Ermengem gefundene und auch in unserem Fall erwiesene Tatsache, dass kleinere Giftdosen, ohne in den ersten Tagen deutliche Symptome zu erzeugen, noch nach Wochen zu einem unter kachektischen Erscheinungen verlaufenden Absterben führen können, hat Kob demnach nicht berücksichtigt. Er zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass sich Diphtherie- und Botulinustoxin, wie schon Brieger und Kempner[1]) behaupteten, sehr nahe stehen und dass „gewisse Gruppen des Di-Antitoxins gewisse Gruppen des Botulismustoxins abzusättigen vermögen."

Wir versuchten nun, mit 3 verschiedenen Methoden eine Absättigung von Botulismustoxin mit Di-Antiserum zu erreichen.

1. Absättigungsversuche in vitro.
2. Präventivbehandlung von Meerschweinchen mit Di-Antiserum.
3. in Anlehnung an die Kob'schen Versuche gleichzeitiger Injektion von Di-Antiserum und einem Serum, das botulinusvergifteten Meerschweinchen oder einem botulinuskranken Menschen entstammte. Es sei vorausgeschickt, dass wir in keinem Fall einen Erfolg erzielten.

1. Absättigungsversuche in vitro.

Toxin-Di-Antiserum-Gemische wurden in den aus der Tabelle ersichtlichen Mengenverhältnissen, mit physiologischer Kochsalzlösung auf gleiches Volumen gebracht, 48 Stunden in Zimmertemperatur (23°) zugleich mit den Kontrollflüssigkeiten gehalten. Hierauf wurden die einzelnen Flüssigkeiten gleichschweren Tieren (240—250 g) subkutan injiziert:

1.	0,02 Toxinbouillon	+ 1000 I. E. Di-Antiserum:	Tod nach	18 Stunden
2.	0,002 „	+ 500 I. E. „	„ „ ca.	24 „
3.	0,02 „		„ „	20 „
4.	0,002 „		„ „ ca.	24 „
5.		500 I. E. „	Tier lebt.	

Bei den Tieren 1 und 2 entwickelten sich die Botulismussymptome in derselben Schnelligkeit und Stärke wie bei den Kontrolltieren 3 und 4; auch der Gewichtsverlust war in beiden Reihen annähernd der gleiche.

1) Brieger und Kempner, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 32.

2. Präventivbehandlung mit Di-Antiserum.

Zwei Meerschweinchen wurden im Laufe von 4 Tagen im ganzen je 6 ccm Di-Antiserum = 3000 I. E. subkutan injiziert. Die in keiner Weise reagierenden Tiere wurden 3 Tage in Ruhe gelassen und erhielten dann die nach der Definition von Leuchs[1]) ungefähr einfach tödliche Botulismus-Toxindosis, d. h. 0,0005 ccm unserer Toxinbouillon, subkutan injiziert, zugleich mit einem nicht vorbehandelten Kontrolltier. Alle 3 Tiere starben unter den typischen Erscheinungen nach $4^1/_4$—$4^1/_2$ Tagen.

3. Versuche mit botulismustoxinführendem Meerschweinchen- und Menschenserum.

Diese Versuche wurden zwecks engerer Anlehnung an die Methodik Kob's angestellt.

a) Meerschweinchenserum: Einem Meerschweinchen wurde 1 ccm Toxinbouillon subkutan injiziert; nach 2 Stunden zeigte das Tier starke Mattigkeit und Pupillenstarre. $3^1/_2$ Stunden nach der Injektion wurde das Tier entblutet. Das so gewonnene Serum wurde in Menge von 1 ccm vermischt mit 3 ccm Di-Antiserum = 1500 I. E. einem Meerschweinchen subkutan injiziert; ein zweites Tier erhielt 1 ccm Meerschweinchenserum allein. Beide Tiere starben unter den gleichen typischen Erscheinungen des Botulismus nach $1^1/_2$ Tagen. Warum wir auf einen relativ hohen Giftgehalt des Versuchsserums Wert legten und daher das Ausgangstier mit hoher Toxindosis vergifteten, soll weiter unten dargelegt werden.

b) Menschenserum: Das nachgewiesenermassen in relativ geringer Menge botulismustoxinführende Serum des Patienten K. wurde zu einem analogen Versuch verwandt: 2 ccm Patientenserum wurden vermischt mit 2 ccm Di-Antiserum = 1000 I. E. einem Meerschweinchen subkutan injiziert, ein Kontrolltier erhielt 2 ccm Patientenserum allein. Beide Tiere zeigten leichte Botulismussymptome in allmählicher, gleichzeitiger Zunahme und starben nach 17 bzw. $17^1/_2$ Tagen.

Anhangsweise sei erwähnt, dass Versuche, die wir mit Tetanusantiserum anstellten, ebenfalls negativ ausfielen. Ein Meerschweinchen, dem präventiv im Laufe von 3 Tagen 40 A. E. Tetanusantiserum, nach 24 Stunden dann 0,001 ccm Botulismustoxinbouillon subkutan injiziert wurden, starb nach 2 Tagen, während das nur mit 0,001 ccm Botulismustoxin behandelte Tier nach $1^3/_4$ Tagen starb.

Es gelang also auf keine Weise, eine neutralisierende Wirkung des Di-Antiserums auf das Botulismustoxin nachzuweisen; wir konnten nicht einmal eine Verzögerung in der Entwicklung des Symptomenkomplexes durch Di-Antiserum erreichen.

---

1) Leuchs, DL = Dosis, die in 4 Tagen tötet.

Wir müssen daher versuchen, eine Erklärung für die Versuche Kob's zu gewinnen und wollen uns dabei nicht bei der Tatsache aufhalten, dass sich seine Untersuchungen auf nur zwei Versuche mit je einem Kontrollversuch beziehen, und dass die Beobachtungsdauer von 3 Tagen bei den Tieren des Hauptversuchs viel zu kurz war.

Ein wesentliches Moment scheint uns zu sein, dass Kob mit relativ kleinen Giftmengen arbeitete. Im Serum des Menschen, das 9 Tage nach der Vergiftung entnommen wird, können in der von Kob angewandten Dosis von 2 ccm unmöglich noch beträchtliche Giftmengen vorhanden sein. Die relativ kurze Tötungszeit von 3 Tagen bei den beiden Versuchstieren gibt keinen Massstab für die Giftmengen, da K. mit jungen Meerschweinchen arbeitete. Immerhin können wir annehmen, dass die Giftmenge ungefähr die einfach tödliche Dosis für Meerschweinchen im Sinne von Leuchs betrug.

Nun scheint es, dass sich das Botulismusgift bei Anwendung solch kleiner Dosen in Gegenwart von Serum ziemlich launisch verhält. Leuchs[1]) fand, dass das Botulismusgift des Stammes van Ermengem und des Stammes Darmstadt, subkutan dem Meerschweinchen in Dosen injiziert, die etwas unter der letalen liegen, durch gleichzeitige subkutane Injektion von heterologem Botulismus-Immunserum oder auch von normalem Pferdeserum in seiner Wirkung verstärkt wird. Andererseits fand Ornstein[2]) bei einer allerdings etwas anderen Versuchsanordnung — intravenöse Injektion an Mäusen —, dass sowohl das Gift des Stammes van Ermengem, als auch das des Darmstädter Stammes in niederer Dosis durch normales Pferdeserum neutralisiert wird.

Demnach lassen sich die Untersuchungen Kob's wohl aus den Befunden Ornstein's erklären, damit, dass das Di-Antiserum mit einer nicht von der Di-Immunisierung herrührenden, sondern mit einer dem normalen Serum zugehörigen Komponente die ungefähr einfach tödliche Dosis von Botulismusgift unspezifisch neutralisiert hat.

Eine andere Erklärung würde die an sich wohl mögliche Annahme bieten, dass das von Kob angewandte Di-Immunserum zufällig ein Botulismusgift-Normalantiserum war, ein Fall, wie er analog für Di-Gift und Tetanusgift u. a. ja häufig beschrieben worden ist (Ehrlich, Römer, A. v. Wassermann).

Die Annahme einer pseudoimmunisatorischen Wirkung des Di-Antiserums ist wohl weniger wahrscheinlich, da diese Erscheinung meist nur dann zutage tritt, wenn das Serum präventiv und an derselben Stelle wie das Antigen injiziert wird, während Kob in einem seiner beiden Versuche getrennt und ausserdem gleichzeitig Gift und Antiserum injizierte.

Es ist freilich noch eine offene Frage, ob wir aus theoretischen Gründen berechtigt sind, eine Absättigung von echten Toxinen mit nicht zugehörigen echten Antitoxinen prinzipiell abzulehnen. R. Kraus und seine Mitarbeiter[3]) haben u. a. festgestellt, dass die Toxine zweier Paratyphusstämme durch Serum vom Pferd, das mit Typhuskulturfiltraten immunisiert war, in spezifischer Weise neutralisiert wurden; Normalserum, Cholera- und Dysenterieantiserum blieben wirkungslos. Abgesehen davon, dass schon Kempner[4]) die Wirkungslosigkeit einer grösseren Zahl von Normal- und Antisera auf das Botulismustoxin nachgewiesen hat, scheint jedoch gerade beim Botulismustoxin die Voraussetzung für einen derartigen Erfolg am wenigsten gegeben zu sein, da ein Botulismustoxin selbst von heterologem Immunserum nicht paralysiert zu werden pflegt und die Autoren daher unbedingt Polyvalenz von einem wirksamen Botulismusantiserum fordern.

---

1) Leuchs, l. c.

2) Ornstein, l. c.

3) R. Kraus und R. v. Stenitzer, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 20. S. 253.

4) Kempner, Zeitschr. f. Hyg. 1897. Bd. 26. S. 481.

VIII. Der Nachweis des Botulismustoxins im Blut und seine Bedeutung für die Diagnose.

Theoretisch und klinisch ist die Tatsache von Bedeutung, dass das Botulismustoxin sich noch längere Zeit nach dem Eintritt der Vergiftung im Patientenserum mittelst Tierversuch nachweisen lässt. Denn zum ersten verschwinden bekanntlich Toxine, wie Diphtherie-, Tetanus-, Schlangengift, nach intravenöser Injektion ungemein rasch aus der Blutbahn; zum zweiten ist uns durch diese andersartige Erscheinung bei Botulismusvergiftung ein wesentliches Hilfsmittel für die Stellung der Diagnose in die Hand gegeben, wie auch von Dorendorf[1]) empfohlen wird, der zwar selbst keine positiven Resultate erhielt, seine Versuchstiere jedoch vielleicht nicht lange genug beobachtete. Eine sichere Erklärung der lange anhaltenden Toxizität des Patientenblutes lässt sich noch nicht geben. Möglicherweise spielt das durch Behinderung der Magen- und Darmmotilität bedingte lange Verweilen der Giftquellen im Darmkanal und der dadurch hervorgerufene andauernde Giftnachschub eine Rolle; jedoch zeigte uns folgender Tierversuch, dass diese Ursache wohl nicht allein in Betracht zu ziehen ist:

Einem Meerschweinchen wurde die relativ geringe Dosis von 0,001 ccm Toxinbouillon subkutan injiziert; 24 Stunden später, als schon deutliche Paresen bestanden, wurde das Tier entblutet und 1,8 ccm seines Serums einem zweiten Meerschweinchen subkutan injiziert. Dieses Tier zeigte vom 3. Tage nach der Injektion an keine Paresen, jedoch deutliche Schlaffheit der Muskulatur und starb nach 4 Wochen unter dem Bilde der Kachexie.

Dieser Versuch, bei dem von einem dauernden Giftnachschub von einer relativ hohen Giftquelle aus nicht die Rede sein kann, ist vielleicht so zu erklären, dass dem Organismus die Fähigkeit unspezifischer Speicherung des Botulismusgiftes nicht in dem Masse zukommt, wie gegenüber anderen Toxinen, und daher der bei der event. nur langsam vor sich gehenden spezifischen Giftbindung bleibende Giftrest frei im Blute kreist. Angesichts der Tatsache, dass in dem mit gifthaltigem Serum behandelten zweiten Versuchstier keine Paresen, sondern nur Schlaffheit der Muskulatur und Kachexie auftraten, läge es nahe, an das Vorhandensein zweier Giftkomponenten mit verschieden starker Affinität zu denken; in dem weiter unten zu beschreibenden Versuch mit Botulismusgift führendem Menschenblut haben wir jedoch meistens auch Paresen beim Versuchstier erzielt.

Was die Versuche mit Blut von botulismuskranken Menschen betrifft, so haben wir in allen vier daraufhin untersuchten Fällen die klinische Diagnose auf Botulismus damit sicher stellen können:

---

1) Dorendorf, l. c.

Subkutane Injektion von Venenblutserum in Meerschweinchen:

1. Fall 3 (vgl. Abschnitt II, in 7 Tagen tödlich verlaufener Fall).
   2 ccm Patientenserum, entnommen am 6. Tage nach der Vergiftung: Tier tot nach 18 Tagen.
2. Fall 4 (vgl. Abschnitt II, Pat. genas).
   2 ccm Patientenserum, entnommen am 9. Tage nach der Vergiftung: Tier tot nach 5 Tagen,
   2 ccm Patientenserum, entnommen am 16. Tage nach der Vergiftung: Tier tot nach 13 Tagen,
   2 ccm Patientenserum, entnommen am 25. Tage nach der Vergiftung: Tier tot nach 20 Tagen.
3. Fall M. Pat. starb nach etwa 5 Tagen.
   2 ccm Serum, entnommen etwa am 4. Tage nach der Vergiftung: Tier tot nach 13 Tagen.
4. Fall W. Pat. genas.
   2 ccm Serum, entnommen etwa am 4. Tage nach der Vergiftung: Tier tot nach 15 Tagen.

Die beiden Sera 3 und 4 entstammten Patienten von ausserhalb, bei denen Herr Prof. Dr. E. Meyer die Diagnose auf Botulismus stellte, und uns in liebenswürdiger Weise das Material zur Untersuchung überliess. Fall M. war schwerer als Fall W.; dementsprechend zeigte das Versuchstier des schwereren Falles stärkere Paresen als das des leichteren.

Sämtliche Versuchstiere der 4 Fälle zeigten sowohl lebend als bei der Obduktion die typischen Merkmale des Botulismus.

Schlüsse auf die Beziehung zwischen klinischer Schwere des Falles und Giftgehalt des Blutes können aus diesen wenigen Versuchen nicht gezogen werden. Eine Untersuchung an einer grösseren Zahl von Fällen dürfte jedoch für das Verständnis dieses Verhältnisses wertvolles Material liefern.

Zusammenfassung.

Unter mehreren Beobachtungen von Botulismus wurden 4 genauer klinisch, 2 davon tödlich verlaufende Fälle auch pathologisch-anatomisch untersucht. In 2 kausal zusammengehörigen Fällen konnte der Bacillus botulinus aus dem verdächtigen Nahrungsmittel herausgezüchtet werden.

Das Resultat der vorstehenden Untersuchungen lässt sich im wesentlichen folgendermassen resumieren:

1. Das pathologisch-anatomische Korrelat für den klinischen Symptomenkomplex des Botulismus besteht in weitgehenden Veränderungen in Hirn- und Rückenmark. Diese betreffen sowohl die motorischen Ganglienzellen wie auch die motorischen Faserstränge speziell innerhalb der Medulla oblongata und des Halsmarkes. Die an verschiedenen anderen Organen gefundenen Alterationen sind unspezifisch und grössten-

teils Folgeerscheinungen der rasch fortschreitenden Atemlähmung. Die gefundenen Veränderungen am Zentralnervensystem decken sich vollkommen mit den Erfahrungen des Tierexperiments beim Botulismus.

2. Der aus Rauchfleisch gezüchtete Bacillus botulinus erwies sich als ein Stamm mit hoher Toxizität, der morphologisch und biologisch mit dem von van Ermengem zuerst beschriebenen Stamm übereinstimmt.

3. Weder klinisch - therapeutisch, noch im Tierversuch konnte im Gegensatz zu Kob eine neutralisierende Wirkung von Diphtherie-Antitoxin auf Botulinustoxin festgestellt werden.

4. Das Botulinustoxin war regelmässig im Blut der Patienten nachweisbar, so dass durch Tierversuche mit Patientenblut die klinische Diagnose sicher gestellt werden konnte.

Erklärungen zu den Abbildungen auf Tafel IV.

Figur 1. Pat. Nr. 1. Ganglienzellen aus einem Vorderhorn des Rückenmarkes in Höhe des 2. Rückenmarksegmentes (vgl. S. 313). Optik: Zeiss, Okul. 3, Obj. C. Färbung: Marchi-Ammoniakkarmin.

Figur 2. Pat. Nr. 3. Ganglienzellen aus dem Nucl. ambiguus der rechten Seite (vgl. S. 319). Optik: Zeiss, Okul. 3, Obj. C. Färbung: Thionin mit der Nissl-Lenhossék'schen Methode.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



Fig. 1.

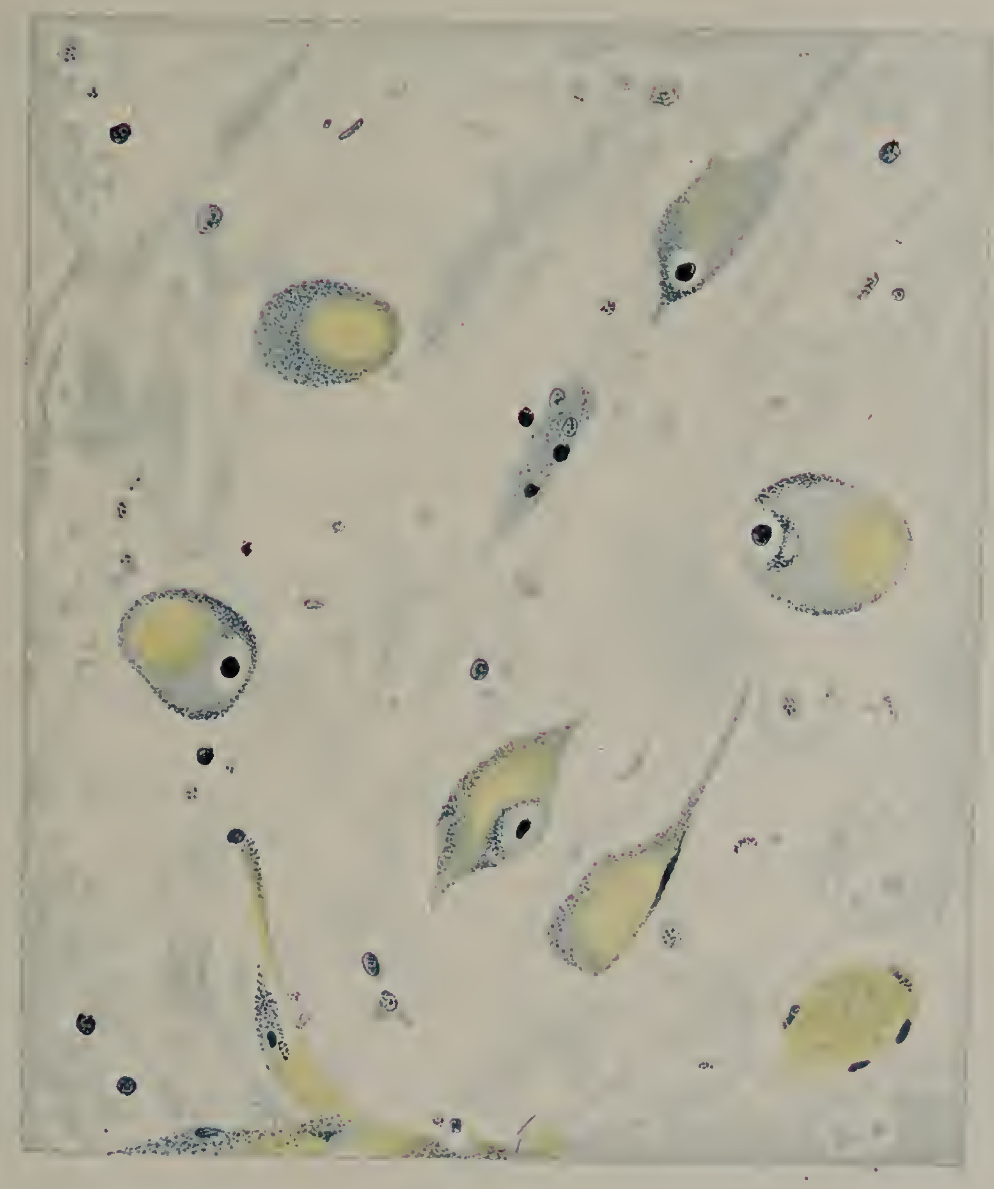


Fig. 2.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

XIX.

Aus den Reservelazaretten Ingolstadt
(Reservelazarettdirektor: Oberstabsarzt Dr. Koch).

Ueber das Auftreten von Ikterus und akuter gelber Leberatrophie bei Syphilitikern im Anschluss an Neosalvarsanbehandlung.

Von

Stabsarzt der Res. Dr. **Hermann Silbergleit,**
zur Kriegszeit ordinierender Arzt der inneren und Infektions-Abteilung des Res.-Lazaretts I und fachärztlicher Beirat für innere Medizin,

mit einem Beitrag von

Stabsarzt der Res. Dr. **Föckler,**
zur Kriegszeit ordinierender Arzt bei der Abteilung für Haut- und Geschlechtskranke.

(Mit 9 Kurven im Text.)

Ende Dezember 1917, im Januar, Februar, Anfang März 1918 sind in den Reservelazaretten Ingolstadt 13 Todesfälle von akuter gelber Leberatrophie zur Beobachtung gekommen. Alle Fälle betrafen Luctiker, bei allen war im Oktober, November 1917 eine gemischte antisyphilitische Kur (Hg-Präparate und Neosalvarsan) im Reservelazarett Ingolstadt II in der Fachabteilung (behandelnder Arzt Stabsarzt Dr. Föckler) vorgenommen worden. Eine Tabelle gibt zusammenfassend über die Daten Auskunft.

Ein 14. Fall von akuter gelber Leberatrophie ist anamnestisch nicht geklärt. Augenscheinlich gehört der Fall doch zu den obigen Fällen. Seine Schilderung ist, da für die Deutung der Fälle besonders wichtig, beigefügt.

Ausser diesen 14 Fällen sind zur selben Zeit 8 Fälle von mehr oder minder schwer verlaufendem Spätikterus mit Ausgang in Heilung beobachtet worden, ebenfalls bei Syphilitikern, die zur selben Zeit im selben Lazarett wie die Gestorbenen der gleichen Behandlung sich unterzogen hatten.

Eine so grosse Anzahl von Erkrankungsfällen und gar Todesfällen im Anschluss an die Neosalvarsan-Behandlung ist anderwärts nie beobachtet worden. Eine Klärung der Fälle, namentlich in bezug auf Salvarsanschädigung, erschien dringend nötig. Der Verfasser erhielt Frühjahr 1918 vom Sanitätsamt III. Bayr. Armeekorps den Auftrag, einen eingehenden Bericht abzufassen[1]). Von diesem Bericht übernahm Dr. Föckler

1) Der im April abgegebene Bericht konnte damals zur Veröffentlichung nicht freigegeben werden, jetzt ist die Veröffentlichung gewünscht worden. Die Literatur ist nur bis zum Frühjahr 1918 berücksichtigt.

als behandelnder Arzt der Syphilitikerstation (der alle zu besprechenden Fälle antiluetisch behandelt hatte) die Schilderung seiner Therapie. Es sei hervorgehoben, dass die Angaben über die antiluetische Kur wörtlich genau den Krankenblättern entnommen sind. Die Angaben daselbst sind schon deshalb völlig objektiv, weil die Niederschrift der Mehrzahl der Krankenblätter im Oktober, November 1917, nämlich zu Zeit der antiluetischen Behandlung erfolgte, der erste Todesfall an akuter gelber Leberatrophie erst am 12. 1. 1918 eintrat[1].

Zwischen Behandlung und Darstellung dieser in den Krankenblättern lagen also in diesem und auch in einem Teil der übrigen Fälle viele Wochen. Die Art und der Zeitpunkt der einzelnen antiluetischen Medikationen war in allen Krankenblättern sehr exakt angegeben. Lücken sind zum Teil in der Vorgeschichte vorhanden, namentlich fehlen oft Angaben, ob Lebererkrankungen (Magen-Darmerkrankungen) vor der antiluetischen Kur vorhanden waren, doch konnte damals der behandelnde Arzt unmöglich wissen, dass nach Wochen durch Auftreten des Ikterus oder akuter gelber Leberatrophie es wichtig werden konnte, zu wissen, ob die antiluetische Kur eine bereits kranke Leber antraf.

Die Darstellung des Krankheitsbildes des Ikterus und der akuten gelben Leberatrophie musste sich hauptsächlich auf die Krankenblätter stützen, die mancherlei Lücken aufweisen. Selbst beobachtet hat der Berichterstatter nur Fall S. (den bereits erwähnten Fall 3 der Liste der Gestorbenen) und teilweise Fall 2 (R.) der Liste der am Leben Gebliebenen. Die Behandlung und Beobachtung der anderen Fälle lag in den Händen verschiedener Aerzte. Die Krankenblätter sind in bezug auf antiluetische Therapie wörtlich wiedergegeben, sonst zusammengefasst, nichts einigermassen Wesentliches fortgelassen. Es war unser Bestreben, absolut objektiv das Tatsachenmaterial (soweit es vorhanden) genau wiederzugeben, dies verlangt die Wichtigkeit des Gegenstandes ebenso, wie der Umstand, dass es uns nicht gelungen ist, die Erkrankung und Todesfälle ätiologisch zu klären.

Es folgen zunächst die Krankenblätter der an akuter gelber Leberatrophie Verstorbenen.

Fall **1** (Tabelle I). Soldat Conrad Sch., vom Techn. Betr.-Batl., 40 Jahre alt, Gärtner. Hereditär nicht belastet, von Syphilisinfektion nichts bekannt. Bis 1916 nie ernstlich krank gewesen. 1916 Drüsenabszess in der linken Achselhöhle, hatte 13 Wochen privat krank gelegen.

---

1) Es ist dies (vgl. Fall S. Nr. 3 der Tabelle der Gestorbenen) zeitlich nicht der erste, sondern zeitlich der dritte Fall; jedoch war es der erste Fall (vgl. darüber Angaben in den Krankenblättern), bei dem intra vitam in Ingolstadt die Diagnose auf akute gelbe Leberatrophie gestellt und auf die Möglichkeit einer Salvarsanschädigung hingewiesen wurde. Die hierdurch bedingten Nachforschungen führten zur Aufdeckung des in Ingolstadt verstorbenen Falles Sch. (Nr. 1 der Tabelle) und des in Augsburg verstorbenen K. (Nr. 2 der Tabelle).

Ende Februar 1917 als Betr.-Soldat eingezogen, kam als Betr.-Soldat ins Feld (Westen), wurde im Mai 1917 nach Hause beurlaubt. Während des Urlaubs Entzündung an der Operationsnarbe in der linken Achselhöhle, war bis 22. 6. 1917 im Reservelazarett Ingolstadt I, Knabenschule. Seit Anfang August 1917 Arbeit beim Techn. Betr. Ingolstadt, arbeitete an einer Maschine, keine Arbeit mit irgendwelchen Giften. Erkrankte am 27. 9. 1917 mit Halsschmerzen und Schmerzen im rechten Fussgelenk.

Befund am 29. 9. 1917: Akute Halsentzündung (nicht syphilitischer Natur), Ikterus, grosse Drüsenpakete in der rechten oberen Schlüsselbeingrube, kleinere in der linken. Röntgenologisch Drüsen zwischen Aorta und Wirbelsäule nachweisbar. Auf dem Röntgenbilde keine erhebliche Beschattung der Lungenfelder. Herz: Aortenform. Leber vergrössert, überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger in der Mittellinie, in der Gallenblasengegend druckempfindlich. Milz nicht vergrössert. Urin gallenfarbstoffhaltig, Stuhlgang acholisch. Blutuntersuchung ergab normales Blutbild, keine für Lymphogranulomatose sprechenden Verhältniszahlen der weissen Blutkörperchen. Wassermann zweimal hintereinander vorgenommen, fiel sehr stark positiv aus. Probeexzision einer Drüse wurde vom Patienten verweigert. Am 16. 10. 1917 Verlegung nach Reservelazarett Ingolstadt II Brückenkopf zur Einleitung einer antiluetischen Behandlung überwiesen. Diagnose bei Verlegung: Luetisches Granulom? Differentialdiagnose: Drüsentuberkulose bei einem Luetiker?

Bekam auf der Abteilung Brückenkopf: 20. 10. 0,1 Hg. sal. 23. 10. 0,45 Neosalvarsan. 24. 10. 0,1 Hg. sal. 28. 10. 0,1 Hg. sal. 30. 10. 0,6 Neosalvarsan.

Während seines Urlaubes schmiert Pat. zu Hause Unguentum cinerum.

2. 11. Beginn der ersten Tour der Schmierkur.

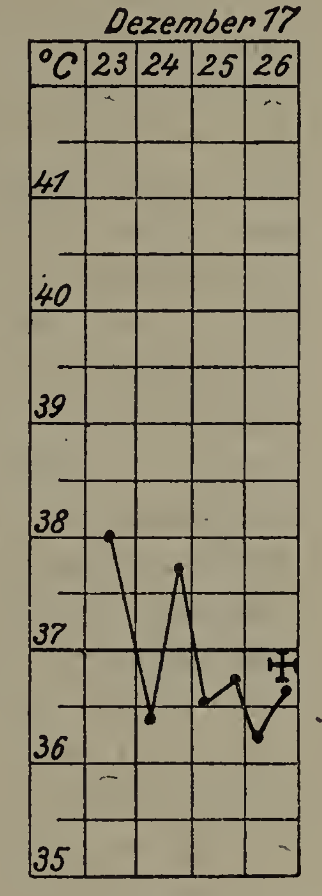
9. 11. 0,6 Neosalvarsan, daneben Beginn der zweiten Tour der Schmierkur.

16. 11. 0,6 Neosalvarsan, Beginn der dritten Tour der Schmierkur. 23. 11. 0,6 Neosalvarsan.

27. 11. Beginn der vierten Tour der Schmierkur.

30. 11. 0,6 Neosalvarsan.

4. 12. Fünfte Tour der Schmierkur beendet.



Kurve 1.

Der vorher zweimal positive Wassermann war am 9. 12. negativ geworden. Die Drüsen in der oberen Schlüsselbeingrube hatten sich nicht verändert. Ob der Ikterus zurückgegangen, ergibt sich aus dem vorliegenden Krankenblatt nicht. Entlassung aus Abteilung Brückenkopf erfolgte am 10. 12. 1917. Was Patient bis zum 24. 12. tat, war nicht zu ermitteln.

Am 24. 12. 1917 Aufnahme ins Reservelazarett Ingolstadt II wegen Ikterus. Bei Einlieferung war Patient bei Besinnung, Leber um 3 Querfinger vergrössert, druckempfindlich. Der Urin enthält Eiweiss, Bilirubin, vereinzelte rote und weisse Blutkörperchen, mehrere hyaline Zylinder, die gallig gefärbt waren. Die Drüsenpakete sind nicht erwähnt. Am 25. 12. trat Erbrechen ein, am 26. 12. mittags Benommenheit, nähere Angaben fehlen. Tod am 27. 12. früh $3^3/_4$ Uhr.

Die Sektion wurde nicht von fachärztlicher Seite vorgenommen; der Obduzent kam zu dem Urteil, dass eine Leberzirrhose vorgelegen haben müsste; doch ergibt sich aus der nachträglichen Durchsicht die Irrtümlichkeit dieser Diagnose. Die Leber wog, wie im Sektionsprotokoll vermerkt, nur 750 g; im Magen geringer Inhalt, Milz nicht vergrössert. An den Nieren hat der Obduzent nichts Krankhaftes wahrgenommen. Die Drüsenpakete sind garnicht erwähnt.

Histologische Untersuchung der Leber ist unterblieben.

Zusammenfassung: Ein 40jähr. Mann, Gärtner, mit nicht völlig geklärten Drüsenschwellungen (luetisches Granulom? oder tuberkulöse Drüsen bei einem Luetiker?) bekam wegen zweimal hintereinander stark positivem Wassermann im ganzen 25 Einreibungen mit Ungentum cin. à 4 g = 100 g, 3 Hg. sal. à 0,1, Neosalvarsan 3,45 g. Die letzte Salvarsanspritze bekam der Patient am 30. 11. 1917. Wassermann am 19. 12. 1917 negativ. Erkrankt am 24. 3. 1917. Tod am 27. 12. 1917.

Der Fall, der nicht genügend klinisch und pathologisch-anatomisch untersucht ist[1]), gestattet nur im Verein mit den anderen Fällen als Todesursache akute gelbe Leberatrophie anzunehmen. Bemerkenswert ist, dass Patient schon vor der Salvarsanbehandlung Gelbsucht hatte, die antiluetische Kur also bei schon geschädigter Leber vorgenommen wurde.

Fall 2. Schütze Johann Kn., vom II. E./Sch.-Gew.-Komp., 26 Jahre alt, Hausdiener. Familiär keinerlei Belastung bekannt. Mit 20 Jahren, wo unbekannt, Syphilisinfektion, hat damals Salvarsankur durchgemacht; nähere Angaben hierüber fehlen. War im Felde vom 8. 8. 1914 bis März 1915, dann zurück wegen Verwundung. Im Mai 1916 erwähnen die Krankenblätter Leibschmerzen und Durchfall, am 20. 6. 1916 war Patient wieder in Ordnung. Ende Juli 1917 Erkrankung mit Durchfall und Bauchschmerzen, war fieberfrei. Ueber Leber und Milz keine Angaben. Ab 4. 8. 1917 keine Klagen über Darmerscheinungen mehr vermerkt. Ueber Gelbsucht und Lebererkrankung nichts in der Anamnese. Ende Juli 1917 wegen der oben erwähnten Durchfälle ins Lazarett. Nach Abheilung dieser Durchfälle wegen Urindrangs und Bettnässens entlassen und in die Heimat geschickt. Das Krankenblatt des Vereinslazarettes Arndthaus in Nürnberg hat „Narbe am Glied“ bemerkt, Wassermann positiv. Kein sonstiger Befund angegeben. Am 24. 9. 1917 wurde Pat. nach Reservelazarett Nürnberg, Artilleriekaserne verlegt, eine antiluetische Kur wurde daselbst begonnen. Von dort am 13. 10. 1917 nach Ingolstadt, Abteilung Brückenkopf, verlegt.

Bekam am 27. 9. 0,1 Hg. sal., am 28. 9. 0,45 Neosalvarsan, am 1. 10. 0,1 Hg. sal., am 4. 10. 0,1 Hg. sal., am 5. 10. 0,6 Neosalvarsan, am 8. 10. 0,1 Hg. sal., am 11. 10. 0,1 Hg. sal., am 15. 10. 0,1 Hg. sal., am 19. 10. 0,6 Neosalvarsan, am 20. 10. 0,1 Hg. sal., am 28. 10. 0,1 Hg. sal., am 30. 10. 0,6 Neosalvarsan, am 1. 11. 0,1 Hg. sal., am 9. 11. 0,1 Hg. sal., am 14. 11. 0,6 Neosalvarsan, am 17. 11. 0,1 Hg. sal., am 23. 11. 0,6 Neosalvarsan, am 25. 11. 0,1 Hg. sal.

Die Kuren wurden gut vertragen. Letzter Wassermann am 26. 12. 1917 noch positiv, deshalb noch sechs Einreibungen mit 4 g Unguentum cin. Am 1. 1. 1918 wurde Pat. nach Reservelazarett Augsburg verlegt. Bei Aufnahme daselbst an Ikterus plötzlich erkrankt, aufgetriebener Leib, Gallenblasengegend druckempfindlich. Anderer angeführter Befund belanglos, Nervensystem intakt. Krankheitsbezeichnung: „Gallenblasenentzündung“.

4. 1. 1918. Gelbfärbung der Haut hat zugenommen, Urin bierbraun.

---

1) Die Diagnose akute gelbe Leberatrophie ist weder intra vitam, noch zunächst bei der Sektion gestellt worden. Die Sektion machte ein Feldunterarzt, hielt den Fall für eine Leberzirrhose. Erst als durch Meldung des Falles S. (Nr. 3 der Liste der Gestorbenen) auf akute gelbe Leberatrophie und auf die Möglichkeit einer Salvarsanschädigung hingewiesen wurde, ergab die Nachforschung, dass auch im vorliegenden Falle Todesursache und Vorgeschichte der Behandlung die gleiche, wie in Fall 3 war. Mikroskopische Untersuchungen waren nicht vorgenommen worden; die Drüsenpakete hat der Obduzent übersehen. (Klinisch und röntgenologisch waren Mediastinaldrüsen festgestellt worden.)

5. 1. Verlegung auf die innere Station des Reservelazaretts Augsburg. Temperatur 36,6°, leichte Zyanose, starke Gelbfärbung, guter Ernährungs- und Kräftezustand, motorische Unruhe, Nervensystem sonst o. B., Atemnot, starke Konjunktivitis, stark beschleunigte Herztätigkeit, Bronchitis auf der Lunge. Keine Lebervergrösserung, Bauch nicht aufgetrieben, Urin hellbraun, klar. Krankheitsbezeichnung: z. B. auf Leberleiden. Ob Eiweiss vorhanden, nicht vermerkt.

6. 1. Starke motorische Unruhe aufgetreten, Patient pulslos, deutliche Zyanose, starke Druckempfindlichkeit des Bauches, Bewusstsein klar. Tod vormittags.

Die klinische Diagnose lautete: Akute gelbe Leberatrophie.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Kräftige männliche Leiche, Haut und Konjunktiven gelb. In der Bauchhöhle etwa 30 ccm blutig gefärbter Flüssigkeit, Lunge o. B. Epikard glatt. Muskulatur graubräunlich, trüb, morsch. Klappen o. B. Endokard zart, glatt. Aortaintima glatt. Leber nicht sichtbar, Milz vergrössert, 14:10 cm, Kapsel glatt, Schnittfläche trüb, graurötlich, Pulpa vorquellend, die Follikel und Trabekel nicht sichtbar. Leber auffallend klein und leicht, 24 : 15 cm. Schnittfläche von braunroter Farbe. Läppchenzeichnung deutlich, Gewebe etwas schlaff, aber derb, wenig saftreich. In der Gallenblase nur eine ganz geringe Menge hellbrauner Galle. Magen von gehöriger Grösse, enthält reichlich schwärzlichen Brei, Schleimhaut des Magens von grauroter Farbe. Nahe der Kardia ein etwa linsengrosser rundlicher Schleimhautdefekt (künstlich?). Nebennieren ohne sichtbare Veränderung. Die Nieren sind von gehöriger Grösse, in eine dünne Fettkapsel eingehüllt, Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, das Gewebe gelbrot, mit leichtem grautrübem Schimmer (wie angekocht); Zeichnung undeutlich. Hoden o. B. Das Pankreas stark durchfeuchtet, graurot. Darm gefüllt mit reichlich grauschwärzlichem dünnbreiigem Stuhl, nur im unteren Dickdarm findet sich geformter, brauner Stuhl. Die dunklen Massen geben deutliche Blutprobe. Im Dickdarm deutliche Follikelschwellung. Die Schleimhaut des Ileums ist bläulichrot. Keine Geschwüre, keine Narben. Die weichen Hirnhäute sind glatt, die Hirnsubstanz blutarm, die Blutpunkte spärlich und nicht zerfliesslich; die Hirnmasse teigig-fest, ohne jede sichtbare Veränderung. Hirnkammern nicht erweitert.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Lipomatose und Degeneration des Herzmuskels, Milztumor, Hypoplasie (?) der Leber, trübe Schwellung der Nieren, chronische fibröse Pleuritis rechts, allgemeiner Ikterus.

Die histologische Untersuchung bei der militärärztl. Akademie in München (Dr. Fahrig) ergab eine vorgeschrittene akute Atrophie der Leber (rote Atrophie).

Zusammenfassung: Ein 26jähriger Gärtner, der mit 20 Jahren Syphilis erworben und eine Kur (auch mit Salvarsan) durchgemacht hatte, bekommt wegen positivem Wassermann vom 24. 9. bis 29. 12. 1917 eine in Nürnberg und Ingolstadt auf der Fachstation durchgeführte Hg.- und Neosalvarsankur. Er bekam im ganzen 12 Spritzen Hg. sal. (à 0,1) und 3,45 g Neosalvarsan, letzte Neosalvarsanspritze am 23. 11. 1917. Erkrankt fieberlos etwa am 1. 1. 1918, stirbt unter den klinischen Zeichen der akuten gelben Leberatrophie. Tod am 6. 1. 1918 in Augsburg. Die makroskopische Sektion hebt Kleinheit der Leber hervor, findet nicht das typische makroskopische Bild der akuten gelben Leberatrophie.

Fall 3. Pionier Johann S., vom E./4. Pionier-Batl., 20 Jahre alt, Schreiner. Vater an Rückenmarksleiden gestorben. Mutter und Geschwister gesund. Seit dem 6. Lebensjahre angeblich alle 2—3 Jahre Lungenentzündung.

Anfang August 1916 mit Syphilis angesteckt in Nürnberg. Antisyphilitisch mit Neosalvarsan und Hg. im Reservelazartt Ingolstadt II behandelt vom 19. 8. 1916 bis

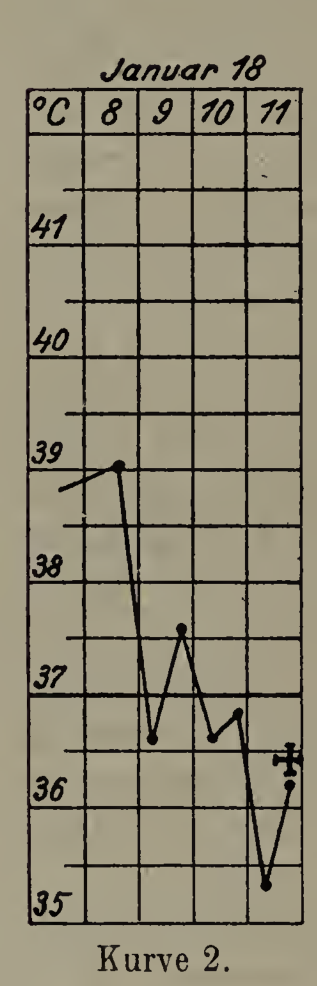
6. 11. 1916; mit negativem Wassermann ohne manifeste Zeichen von Syphilis als k.v. entlassen, vertrug Kur gut. War im Feld vom 28. 12. 1916 bis 14. 5. 1917, wegen leichter Verwundung zurück. Am 19. 10. 1917 wegen Lues latens ohne sichtbare syphilitische Erscheinungen zwecks Wiederholung der antisyphilitischen Kur wieder in Abteilung Brückenkopf aufgenommen. Damaliger Wassermann positiv.

Bekam daselbst: 20. 10. 0,1 Hg. sal. 23. 10. 0,45 Neosalvarsan. 24. 10. 0,1 Hg. sal. 28. 10. 0,1 Hg. sal. 30. 10. 0,6 Neosalvarsan. 1. 11. 0,1 Hg. sal. 5. 11. 0,1 Hg. sal. 10. 11. 0,6 Neosalvarsan. 23. 11. 0,6 Neosalvarsan.

Von hier aus weitere Kur ambulant (siehe Zusammenfassung).

Der letzte Wassermann am 26. 11. 1917 war negativ, Pat. machte weiter Dienst als Pionier.

Am 5. 1. 1918 an Appetitlosigkeit und Kopfschmerzen erkrankt, einige Tage schon Krankheitsgefühl, am 8. 1. Krankmeldung, am 8. 1. abends Aufnahme im Res.-Laz. I, Abteilung Exerzierhaus, Fieber vgl. Kurve 2. Daselbst wurde Gelbsucht festgestellt, Leber vergrössert, drei Querfinger unter dem Rippenbogen. Milz nicht vergrössert. Urin bierbraun, Eiweissspuren, Gallenfarbstoffe. Krankheitsbezeichnung: Gelbsucht. Die Gelbsucht nahm zu, am 11. 1. trat Bewusstlosigkeit ein, Verlegung auf die Infektionsabteilung (übernommen Dr. Silbergleit). Befund daselbst: Benommen, schwerkrank, Ikterus, Füsse und Hände schwarzblau, sonst keine Blutaustritte. Schlägt zeitweise um sich, liegt zeitweise völlig reaktionslos. Pupillen mittelweit, schlechte Reaktion, gesteigerte Patellarreflexe, Babinski nicht auslösbar. Halsorgane: Besichtigung des Halses durch Wehren des Pat. nicht möglich. Brustkorb, Lunge und Herz o. B. Leberdämpfung klein, in der Mammillarlinie, etwa drei Querfinger breit, auf dem Rücken Leberdämpfung kaum nachweisbar, gespannter Leib, kein erheblicher Meteorismus, Milzdämpfung vergrössert.



Kurve 2.

Urin enthält Eiweiss in Spuren, Gallenfarbstoffe in Spuren, mikroskopisch reichlich rote Blutkörperchen, reichlich granulierte und hyaline Zylinder, ikterisch gefärbt.

Leuzin und Tyrosin im nativen Urin nicht gefunden.

Urin wurde durch Stabsapotheker Fleischmann chemisch auf Leuzin und Tyrosin untersucht, ebenso durch Venaesectio entnommenes Blut. Im Blut und Urin wurde Leuzin und Tyrosin durch Stabsapotheker Fleischmann nachgewiesen und rein dargestellt. Stuhlganguntersuchung auf pathogene Bakterien wurde vorgenommen. Befund negativ. Blut in Gallenröhrchen auf Ta. usw. negativ.

Tod am 12. 1. 1918. Klinische Diagnose: Akute gelbe Leberatrophie[1]).

Sektion (Obduzent Oberarzt Dr. Bacharach) ergab: Mittelgrosser Mann in mittlerem Kräfte- und Ernährungszustand, stark ikterisch verfärbt. Aeusserlich keine Blutungen, keine Oedeme und Exantheme. Ueber Färbung an den Füssen siehe klinischen Befund. Kopfhöhle: Gehirn o. B. Brusthöhle: Lungen an zahlreichen Stellen fest mit dem Rippenfell verwachsen, in beiden Pleurablättern zahlreiche flächenhafte Blutungen. Lungen überall lufthaltig. Herzbeutel o. B. Auf dem Epikard zahlreiche kleine Blutungen. Brustaorta zart, ziemlich enge, 3 cm Umfang. Schleimhaut des Oesophagus und der Luftröhre o. B. Mesenterialblätter zeigen grössere Blutungen.

---

1) Der Fall gab den Anlass zur Meldung mit Hinweis auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges mit der Neosalvarsanbehandlung. Nachforschung führte zu Rekonstruktion des Falles 1 in der Tab. der Gestorbenen und zu Nachforschungen über den in Ingolstadt behandelten, in Augsburg gestorbenen Fall Kr. (Fall 2 der Tab. der Gestorb.).

Magen: Aeussere Form o. B. Magen gefüllt mit blutigem Inhalt, Magenschleimhaut gerötet, zeigt Blutungen und an zwei Stellen eine Ablösung der Schleimhaut. Leber im ganzen verkleinert, 1070 g, Muskatnusszeichnung. Gallenblase mit schleimigem Inhalt gefüllt, Schleimhaut verdickt. Zystikus nicht durchgängig. Milz etwas vergrössert, Substanz dunkel, weich. Nieren von rötlicher Farbe; Kapsel glatt, abziehbar. Nebenniere o. B. Dünndarmschleimhaut rötlich verfärbt, etwas injiziert, kleinere Schleimhautblutungen, keine Geschwüre. Dickdarmschleimhaut etwas verdickt, ziemlich stark gerötet, jedoch keine Geschwüre.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Cholämie; — akute gelbe Leberatrophie.

Mikroskopische Untersuchung der Leber in der militärärztl. Akademie München.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine akute Atrophie des Leberparenchyms, die sich am ausgeprägtesten in den zentralen Teilen der Läppchen findet. Hier sind die Leberzellen bis auf einige verquollen, ikterisch gefärbte Exemplare völlig zu Verlust gegangen und es liegt nur ein aus zarten Bindegewebssepten und Kapillaren bestehendes Maschenwerk vor. An der Peripherie der Läppchen finden sich etwas reichlicher Reste von Leberzellbalken, die meist in einzelne unregelmässig ge staltete, gelblich verfärbte Zellen aufgelöst sind, zwischen die polymorphkernige Leukozyten und Lymphozyten eingestreut sind. Ausserdem fällt als Ausdruck regenerativer Prozesse eine starke Neubildung von Gallengangskapillaren auf, die vom Glisson'schen Gewebe ausgeht.

Zusammenfassung: Ein 20jähriger Mann, Schreiner, der 1916 Syphilis erworben hatte, damals eine Kur mit Quecksilber und Salvarsan vertragen hatte, machte zwecks Erneuerung der antisyphilitischen Kur wegen positiven Wassermanns vom 20. 10. bis 27. 11. 1917 auf der Abteilung Brückenkopf eine erneute Hg.- und Salvarsankur durch. Gesamtmenge des Neosalvarsans 2,25, letzte Salvarsaninjektion am 23. 11. 1917. Erkrankte am 5. 1. 1918 und stirbt am 12. 1. 1918 an akuter gelber Leberatrophie. Ueber vergangene Magen- und Darmerkrankungen nichts bekannt.

Fall 4. Gu., 45 Jahre alt, Gastwirt. Mit Syphilis 1894 angesteckt, wo unbekannt. Ueber frühere Leber- und Magenleiden nichts bekannt. Familienanamnese o. B. War antiluetisch schon behandelt, wie unbekannt.

1916 „Gicht", seit 1912 Nervenleiden, augenscheinlich tabische Erscheinungen, Bettnässen.

Am 5. 10. 1917 vorgenommener Wassermann fiel stark positiv aus, deshalb am 6. 10. dem Res.-Laz. Artilleriekaserne Nürnberg wegen Lues III überwiesen.

Behandlung: 8. 10. 0,1 Hg. sal. 11. 10. 0,1 Hg. sal. 12. 10. Verlegung nach Ingolstadt, Abteilung Brückenkopf. 15. 10. 0,1 Hg. sal. 23. 10. 0,45 Neosalvarsan. 24. 10. 0,1 Hg. sal. 30. 10. 0,6 Neosalvarsan. 1. 11. 0,1 Hg. sal. 5. 11. 0,1 Hg. sal. 13. 11. 0,1 Hg. sal. 14. 11. 0,6 Neosalvarsan. 17. 11. 0,1 Hg. sal. 21. 11. 0,1 Hg. sal. 14. 12. 0,1 Hg. sal. 1. 1. 1918 0,1 Hg. sal. 5. 1. 0,1 Hg. sal.

19. 1. Starke neuralgische Schmerzen, Temperatursteigerung auf 39°. Verlegung auf die Innere Abteilung Res.-Laz. Ingolstadt II.

Am 21. 1. leichte Gelbsucht, Leber, Milz nicht vergrössert. Pupillen starr, Patellarreflexe nicht auslösbar. Urin enthält Eiweiss in Spuren. Krankheitsbezeichnung: Bronchialkatarrh, Tabes dorsalis.

Am 23. 1. nächtliche Unruhe, verstärkte Gelbsucht, Milz vergrössert, Leber etwas über 1 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, nicht druckempfindlich, Leib weich. Puls klein, 80. Urin bierfarben, enthält Eiweiss in Spuren, Gallenfarbstoffe schwach positiv; mikroskopisch reichlich Leukozyten, hyaline, gallig gefärbte Zylinder. Leuzin und Tyrosin wurde im Urin nicht gefunden. Benommenheit.

24. 1. Koma, Leberdämpfung vergrössert[1]), blaue Füsse und Hände. Tod. Diagnose: Akute gelbe Leberatrophie. Die Fieberkurve war nicht mehr aufzufinden.

Sektion (Obduzent Oberarzt Dr. Bacharach): Grosse, kräftige, männliche Leiche, Haut und Schleimhäute gelb verfärbt. Herz: Das äussere Blatt des Herzbeutels stark injiziert, Innenblatt o. B. Auf dem Epikard eine Anzahl punkförmiger Blutungen. Herz gross, rechter Ventrikel o. B., linker Ventrikel erweitert und verdickt. Endokard ikterisch verfärbt. Anfangsteil der Aorta erweitert und atheromatös. Im Herzen fast kein Blutgerinnsel, Blut flüssig. Lungen: Die beiden Lungen strangweise verwachsen, sonst frei. Unter der Pleura fleckenhafte kleine Blutungen. Rechte Lunge am Unterlappen etwas angeschoppt. Auf der rechten Lunge gleichfalls einige punktförmige Blutungen unter der Pleura. Speiseröhre o. B. Luftröhre: Schleimhaut etwas gerötet, sonst o. B. Brustaorta stark atheromatös verdickt und verbreitert. Bauchhöhle: Milz über das Doppelte verdickt, Substanz derb, speckig, Gewicht 450 g. In der Gallenblase zwei bohnengrosse Gallensteine, mit schleimigem Eiter umgeben, in den Gallengängen etwas schleimiger Eiter, die Gallenblasengegend stark injiziert und verdickt. Gallengänge frei durchgängig. Periportale Drüsen entzündlich geschwollen. Leber klein, Gewicht 1350 g. Nieren von normaler Grösse mit stark rötlicher Zeichnung, Nebennieren o. B. Mesenterium: Einzelne fleckenhafte Blutungen, Appendix nach hinten verwachsen, Mesenterialdrüsen nicht geschwollen. Därme o. B., Blase prall gefüllt, beginnende Balkenblase. Alle Organe ikterisch verfärbt. Rückenmark nicht untersucht.

Diagnose: Icterus gravis, akute gelbe Leberatrophie, Cholecystitis simplex.

Untersuchung der Leber in der militärärztl. Akademie in München.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine akute Atrophie des Lebergewebes, die hauptsächlich die zentralen Abschnitte der Läppchen betroffen hat. Hier ist nur mehr ein Netzwerk stark blutgefüllter Kapillaren vorhanden, zwischen denen spärliche Reste ikterischer Leberzellen und Leukozyten liegen. An der Peripherie der Läppchen sind reichliche Leberzellen vorhanden, die ebenfalls ikterisch verfärbt sind. Hier und besonders im Glisson'schen Gewebe ist eine starke Infiltration mit polymorphkernigen Leukozyten und Rundzellen vorhanden, sowie eine Proliferation kleiner Gallengänge erkennbar. Spirillen konnten bisher im Lebergewebe nicht nachgewiesen werden.

gez. Dr. Fahrig.

Zusammenfassung: Ein 45jähr. Mann, Gastwirt, der vor 23 Jahren Lues erworben hat, über deren seinerzeitige Behandlung nichts zu ermitteln war, macht vom 8. 10. 1917 bis 5. 1. 1918 eine gemischte antisyphilitische Kur durch. Wassermann positiv. Klinische Diagnose: Tabes dorsalis. Er bekam im ganzen 1,65 Neosalvarsan, 12 mal Hg. sal. à 0,1; letzte Salvarsanspritze am 14. 11. 1917. Letzter Wassermann am 5. 10. 1917 stark positiv. Erkrankt unter Fieber am 19. 1. 1918, stirbt am 24. 1. 1918 an akuter gelber Leberatrophie.

Urinuntersuchungen auf Leuzin und Tyrosin waren negativ. Ueber vorangegangene Magen- und Darmleiden ist nichts bekannt.

Fall 5. Betr.-Soldat Georg St., Techn. Betr.-Batl. Ingolstadt, 42 Jahre alt, Holzbildhauer. Ueber Familienanamnese, frühere Krankheiten, Zeit der Infektion mit Syphilis nichts bekannt. Behandlung vorangegangen, wie unbekannt.

Am 1. 11. 1917 Untersuchung im Brückenkopf ohne manifeste luetische Erscheinungen wegen stark positiven Wassermanns (22. 10.). Behandlung erfolgte ambulant (keine Arbeit mit Giften).

1) Die Sektion zeigte die Leber verkleinert, siehe Protokoll.

2. 11. 0,45 Neosalvarsan. 3. 11. 1 Tour der Schmierkur begonnen. 10. 11. 0,6 Neosalvarsan. 17. 11. 0,6 Neosalvarsan. 23. 11. 0,6 Neosalvarsan. 30. 11. 0,6 Neosalvarsan. 7. 12. 0,6 Neosalvarsan. 14. 12. 0,6 Neosalvarsan.

Ausserdem hat Pat. 7 Touren geschmiert, jede Tour zu 5 Einreibungen à 4 g, in der Weise, dass zwischen jeder Tour 2 Tage Pause gemacht wurden. Kur wurde vertragen. Am 3. 1. 1918 aus Behandlung entlassen. Wassermann nicht gemacht. Urin: Eiweiss negativ.

Am 24. 1. 1918 Aufnahme im Res.-Laz. Ingolstadt II wegen Magenschmerzen. In der Nacht unruhig, scheinbar nicht bei voller Besinnung. Klagt über Magenkrämpfe. Fieberfrei, Ikterus.

25. 1. Herzschwäche. Venaesectio und Kochsalzinfusion. Ist wieder bei Besinnung. Deutlicher Ikterus. Fieberfrei. Puls 96. Leber zwei Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar. Milz nicht fühlbar, anscheinend perkussorisch vergrössert. Träge Pupillenreaktion, gesteigerte Patellarreflexe. Erbricht öfters. Am Abend benommen. Urin mit Katheter ist eiweissfrei, enthält Gallenfarbstoff. Harn wurde auf Leuzin und Tyrosin untersucht, im nativen Urin nicht nachweisbar, chemisch durch Stabsapotheker Fleischmann nachgewiesen. Nachts $^1/_2$11 Uhr Tod.

Sektion (Oberarzt Prof. Dr. Müller) ergab starke Gelbfärbung, Gewicht der Leber 1120 g[1]). Muskatnussartige Zeichnung. Gallenblase enthält keine Steine. Gallengänge frei. Milz o. B. Magen mit schwarzem Blut gefüllt. Magenschleimhaut o. B. Pathologisch-anatomische Diagnose: Akute gelbe Leberatrophie.

Untersuchung der Leber in der militärärztl. Akademie in München: Die Leber zeigt mikroskopisch einen akuten Zerfall ihres Parenchyms. Die Konturen der Leberzellbalken sind vielfach noch erhalten, die Zellkerne jedoch nur zum Teil färbbar. An anderen Stellen ist der Zerfall weiter vorgeschritten; zwischen erweiterten Kapillaren sind hier nur mehr Zelltrümmer, die ikterisch verfärbt sind, erhalten. Das zerfallende Gewebe ist von Wanderzellen durchsetzt, auch das Glisson'sche Gewebe ist entzündlich infiltriert. Auch Gallengangswucherungen sind vorhanden.

Die Wadenmuskulatur zeigt mikroskopisch weder Degenerationserscheinungen, noch entzündliche Veränderungen. Spirillen konnten nicht nachgewiesen werden.

Die von der chemischen Abteilung vorgenommene Untersuchung der mitübersandten Leber auf Arsen hatte ein negatives Ergebnis.

Zusammenfassung: Ein 42jähr. Mann, Holzbildhauer, über dessen nähere Vorgeschichte nichts bekannt ist, der aber schon antiluetisch mit Hg. und Salvarsan behandelt worden war, macht wegen positiven Wassermanns vom 2. 11. 1917 bis 3. 1. 1918 eine gemischte Kur durch. Er bekam im ganzen 4,05 Neosalvarsan. Daneben Schmierkur. Letzte Salvarsanspritze am 14. 12. 1917. Erkrankt ohne Fieber am 24. 1. 1918, hierbei bereits gelb, stirbt am 25. 1. 1918 an akuter gelber Leberatrophie.

Fall 6. Betr.-Soldat Jakob Hf., Techn. Betr.-Batl., 34 Jahre, Beruf: Waldarbeiter. Ueber hereditäre Belastung aus dem Krankenblatt nichts ersichtlich.

Vom 21. 11. 1914 bis Januar 1915 wegen Durchfalls und blutigen Erbrechens in Aachen. Wie das Krankenblatt hervorhebt, war Patient schon vor seiner Militärzeit wegen Magenbeschwerden und Erbrechens in ärztlicher Behandlung. Bakteriologische Stuhlgangsuntersuchung auf Ta. usw. in Aachen negativ. Exakte Magendiagnose nicht vermerkt. Anfang Mai 1915 mit Syphilis infiziert, wo unbekannt.

Wegen Syphilis im Brückenkopf in Behandlung von 13. 6. 1915 an. Bekam im ganzen 1,8 Neosalvarsan, 5 mal 0,1 Hg. sal., 30 Einreibungen mit grauer Salbe. Fort-

---

1) Der klinische Befund der Lebervergrösserung am Todestage stimmt mit dem Sektionsbefund (Leber 1120 g) nicht gut überein.

setzung der Kur in Nürnberg. Am 9. 8. 1915 aus Behandlung entlassen (als k.v.). Erneute Behandlung ambulant in Nürnberg 1916, Res.-Laz. Artilleriekaserne, mit Hg. und Neosalvarsan, vertrug Kur gut. Arbeitete im Hauptlaboratorium, nicht mit Giften. Anfang November 1917 im Brückenkopf wieder in ambulanter Behandlung, Wassermann positiv. Bekam 1,65 Neosalvarsan, 3 mal 0,1 Hg. sal. Letzte Salvarsanspritze am 23. 11. 1917. Wassermann nicht wiederholt. Ueber die Zeit bis 26. 1. 1918 fehlen Angaben, augenscheinlich gesund, arbeitete. Erkrankte am 26. 1., wurde am 1. 2. benommen auf die Nervenstation des Res.-Laz. I eingeliefert. Bei Aufnahme fieberfrei, völlig verwirrt, hatte Ikterus. Entrundete, fast lichtstarre Pupillen, Schwäche der linken Extremitäten. Reflexe links lebhafter als rechts. Stirbt am 7. 2. auf der Nervenstation. Urinuntersuchung auf Leuzin und Tyrosin: Leuzin und Tyrosin in Spuren nachweisbar. Stuhlgang und Urin auf Ta. usw. negativ.

Sektion (Dr. Fürnrohr): Starker Ikterus. Herz entsprechend der Grösse, auf dem Epikard zahlreiche kleine Blutungen, besonders längs des Verlaufs der Koronargefässe. Diese prall gefüllt. Endokard frei. Leber bedeutend kleiner als normal, 1050 g. Auf der Oberfläche einige stecknadelkopfgrosse Blutungen. Muskatnusszeichnung. Gallenblase enthält dünnflüssige Galle, keine Steine. Magen mit einer grossen Menge schwarzen Blutes gefüllt. Magenschleinhaut: an verschiedenen Stellen deutlich miliare Blutungsherde, Pankreas o. B. Milz nicht vergrössert, auf der Oberfläche kleine Blutungen. Nierenkapsel leicht abziehbar, auf dem Schnitt das Bild der trüben Schwellung. Rinden- und Marksubstanz: deutlich vorspringende Zeichnung. Im ganzen Darmtrakt an verschiedenen Stellen Blutungen. Darminhalt mit schwarzen Blutmengen vermischt.

Diagnose: Akute gelbe Leberatrophie, Ikterus, Blutungen am Herzen, Leber, Magen, Darm und Milz.

Mikroskopische Untersuchung der Leber und der Nieren in der militärärztlichen Akademie München: Die mikroskopische Untersuchung ergibt einen ausgedehnten Zerfall des Lebergewebes, wie es für die akute gelbe Leberatrophie charakteristisch ist. Am schwersten sind die zentralen Teile der Läppchen betroffen, wo nur mehr spärlich mit bräunlichem Pigment beladene Leberzellen übrig geblieben sind. Die Kapillaren sind hier erweitert. In den Randteilen und im Glisson'schen Gewebe findet sich eine sehr starke Infiltration mit Leukozyten, sowie Gallengangswucherungen. Die Niere zeigt ein aufgelockertes Gewebe. Die Epithelien der Harnkanälchen sind stark geschwellt und vakuolisiert. Stellenweise sind die Kerne nicht mehr färbbar, die Zellen zu einem Detritus zerfallen. gez. Dr. Fahrig.

Zusammenfassung: Ein 34jähr. Mann, Waldarbeiter, mit Syphilis infiziert im Mai 1915, hat eine antisyphilitische Kur von Juni bis August 1915 durchgemacht, Kur gut vertragen. Wiederholung der Kur im August 1916 ambulant in Nürnberg. Ab 5. 11. 1917 in ambulanter Behandlung im Res.-Laz. Ingolstadt II, Abteilung Brückenkopf. Wassermann positiv. Bekam hier bei der letzten Kur im ganzen 1,65 Neosalvarsan, 3 mal 0,1 Hg. sal., letzte Neosalvarsan-Injektion am 23. 11. 1917. Wassermann nicht wiederholt. — Fühlt sich seit 26. 1. 1918 krank, wird am 1. 2. 1918 benommen, fieberfrei, auf die Nervenstation eingeliefert, stirbt daselbst am 7. 2. 1918 an akuter gelber Leberatrophie.

Fall 7. Infant. Peter Fr., Bayr. Gef.-Arb.-Batl. 74, 41 Jahre alt, Gütler. Infektion Anfangs September 1917 in Russland. Ueber hereditäre Belastung, frühere Krankheiten, insbesondere Leberkrankheiten, nichts bekannt.

Am 21. 9. 1917 wegen Ulcera mixta im Res.-Laz. Nürnberg, Artilleriekaserne, aufgenommen. Gab dortselbst an, magenleidend zu sein, deshalb aber nie in ärztliche

Behandlung. Am 2. 10. 1917 vorgenommener Wassermann ergibt schwach positive Reaktion.

Behandlung: 8. 10. 0,1 Hg. sal. Nach Ingolstadt „Brückenkopf" verlegt. Dort: 10. 10. 0,1 Hg. sal. 15. 10. 0,1 Hg. sal. 19. 10. 0,6 Neosalvarsan. 20. 10. 0,1 Hg. sal. 28. 10. 0,1 Hg. sal. 1. 11. 0,1 Hg. sal. 2. 11. 0,6 Neosalvarsan. Kur wird gut vertragen. 5. 11. 0,1 Hg. sal.

Von 9.—22. 11. zu landwirtschaftlichen Arbeiten beurlaubt. Während des Urlaubs eine Schmierkur, kommt wöchentlich zur Salvarsaneinspritzung herein.

23. 11. 0,6 Neosalvarsan. 30. 11. 0,6 Neosalvarsan. 1. 12. Ende der dritten Tour der Schmierkur. 8. 12. Ende der vierten Tour der Schmierkur. 11. 12. 0,6 Neosalvarsan. 14. 12. Ende der fünften Tour der Schmierkur. 21. 12. 0,6 Neosalvarsan. Ende der sechsten Tour der Schmierkur.

24. 12. Wassermann negativ.

Bei Entlassung am 24. 12. bemerkt das Krankenblatt: Keinerlei Zeichen von Lues.

Wird wegen Magenbeschwerden zur Beobachtung auf die Innere Station des Res.-Laz. Ingolstadt II verlegt. Krankenblatt vermerkt dortselbst am 6. 1. 1918: Blass, Herz, Lunge o. B. Magengegend druckempfindlich. Mageninhaltsuntersuchung nach Probefrühstück ergibt Gesamtazidität 45, freie Salzsäure vorhanden.

Wurde am 18. 1. wegen „leichter Hyperazidität" unter Empfehlung zur Selbstbeköstigung zur Truppe entlassen. Von dort aus beurlaubt.

In Urlaub erkrankt am 3. 2. an Brust- und Magenschmerzen, am 7. 2. erneute Aufnahme im Res.-Laz. Ingolstadt II. Befund: Fieberfrei, Ikterus, grosse Schwäche, Puls 84. Leber in der Mittellinie überschreitet den Rippenbogen ein wenig, druckempfindlich, Milzschwellung nicht vorhanden. Harn bierbraun, Diazoreaktion stark positiv, Eiweiss in Spuren, mikroskopisch Schleim, Blasenzellen, wenig gekrönte hyaline Zylinder, rote Blutzellen.

Am 8. 2. Leber unverändert, Milz nicht fühlbar.

9. 2. Vermehrter Ikterus, Erbrechen, Stuhl auf Ta. usw. negativ.

10. 2. Leber nicht zu fühlen, grosse Schwäche, bei Besinnung, spricht aber kaum wegen grosser Schwäche. Nachmittags benommen, unruhig.

11. 2. Agonie, Harn bierbraun, Eiweiss positiv, im Sediment reichlich weisse Blutkörperchen, hyaline Zylinder, mehrere Zellen, alles gallig gefärbt, auch einige rote Blutkörperchen. Urin auf Leuzin und Tyrosin negativ. Tod 11 Uhr 45 Min. vorm.

Sektionsprotokoll (Oberstabsarzt Dr. Thorell-Nürnberg) in toto wiedergegeben: 1,62 m grosse, stark abgemagerte, männliche Leiche, mit allgemeiner Gelbsucht, geringem Fettpolster, dürftiger Muskulatur, die Augen leicht geöffnet. Die Bindehaut der Augen leicht weissgelb verfärbt, Pupillen beiderseits sehr weit. Mund leicht geöffnet. Nach Eröffnung der Bauchhöhle liegen die geblähten Darmschlingen zutage, überragen vollkommen die Leber, welche tief unter dem Rippenbogen verborgen liegt. Das Netz ist kurz und fettarm und liegt zwischen den Darmschlingen. Der grösste Teil der zusammengefallenen Dünndarmschlingen ist in das kleine Becken verlagert; in der Bauchhöhle keine Flüssigkeit, das Gekröse mässig fettreich, enthält einzelne kleine, geschwollene Lymphdrüsen, ist aber sonst frei von Blutungen. Brusthöhle: Nach Entfernung des Brustbeins berühren sich die Lungen in der Mittellinie und lassen den Herzbeutel in geringer Ausdehnung zwischen sich frei. Die linke Lunge ist überall frei beweglich, die rechte überall spangenförmig mit dem Rippenfell verwachsen. Die Brustfellsäcke sind frei von Flüssigkeit. Sämtliche Lungenlappen lufthaltig, die beiden Ober- nebst Mittellappen trocken und von grauroter Farbe, die beiden Unterlappen blutreicher und auf beiden Seiten, vor allem aber rechts, von unregelmässig ineinanderfliessenden frischen dunkelroten Entzündungsherden. Das Herz ist von entsprechender Grösse und von mässig reichem Fett überlagert. Der Herzbeutel ist frei von Flüssigkeit. Die rechte Kammer ist nebst der Vorkammer ziem-

lich reich gefüllt mit locker geronnenem Blut, die linke ist leer. Wandstärke und Weite der Kammer entspricht der Norm. Der Herzmuskel ist von fast dunkelbraunroter Farbe und über der Kammerscheidewand links von streifenförmigen Blutungen durchsetzt, die Muskulatur der rechten Kammer ist mehr gleichmässig lehmig-gelb verfärbt. Die Herzklappen sind zart, auch über dem vorderen Papillarmuskel der Mitralis zahlreiche frische punktförmige Blutungen. Die grosse Körperschlagader zeigt eine glatte, gleichmässig wachsartig verfettete Innenhaut. Die Schleimhaut der Speiseröhre ist faul, die der Luftröhre gleichfalls durch Fäulnis blutig verfärbt. Die Drüsen an der Teilungsstelle der Luftröhre durch Kohle geschwärzt. Bauchhöhle: Leber wiegt 875 g, glatte Oberfläche, fühlt sich auffallend schlaff an. Sie zeigt einen unregelmässig braunroten Farbton mit einigen wenigen gelben Einlagerungen. Auf der Schnittfläche zeigt die Leber einen gleichmässig dunkelbraunroten Farbton mit spärlicher Läppchenzeichnung wie bei vorgeschrittener seniler Muskatnussleber. Nur der linke Leberlappen ist im Gegensatz zum rechten nicht gleichmässig braunrot, sondern gleichmässig lehmig-braunrot verfärbt. Gallenblase enthält nur eine geringe Menge zäher, fadenziehender, wenig gelber Galle, die Lymphdrüsen der Leberpforte sind nicht vergrössert, sondern z. T. in Fett umgewandelt, jedenfalls nicht geschwollen. Die Milz ist klein und schlaff, ihre Kapsel ist faltig, das Milzgewebe ziemlich fest und von blaurotem Farbenton. Die Nieren sind gross, auffallend rosa, geschwollen und haben ein Gewicht von zusammen 400 g. Die Oberfläche der Nieren ist glatt, die Rinde ist doppelt verbreitert, zeigt einen gelblich-grauen Farbenton mit bräunlicher Beimischung wie bei der Gelbsucht. Die Markkegel sind gleichfalls auffallend breit, scharf gegen die Rinde abgegrenzt. Im Nierenbecken verschiedene dunkelrote frische Blutungen. Magen ist gross und schlaff und enthält etwa einen Schoppen schwarzbrauner Flüssigkeit, die Schleimhaut des Magens ist blass und faltenlos und nur gegen den Ausgang zu schiefergrau gefärbt. Auch der ganze obere Teil des Darmes (Jejunum) enthält denselben Inhalt wie der Magen, während er im unteren zusammengefallenen Teil des Dünndarms hellgelben blutfreien Kot enthält. Nur der unterste Teil des Dünndarms bis 2 cm oberhalb der Klappe nebst dem ganzen Dickdarm ist wieder durch schwärzliche Kotmassen gefüllt. Blase ziemlich reichlich mit bräunlichem klarem Urin gefüllt, die Blasenschleimhaut blass. Kopfhöhle: Schädeldach ist dünn und spröde und grossenteils verknöchert. Die harte Hirnhaut ist zart und infolge Gelbsucht gelb verfärbt. Die Wandung auf der Höhe der beiden grossen Hirnhalbkugeln leicht getrübt, nur wässerig durchtränkt. Die Gefässe der Hirnbasis an der Gehirnunterfläche sind zart. Das Gehirn blutreich, namentlich die Rinde, sonst aber ohne weitere Besonderheiten. Knochenstück aus dem rechten Oberschenkel: vorwiegendes Fettmark mit lymphoiden Einsprenkelungen.

Diagnose: Akute gelbe Leberverkleinerung mit allgemeiner Gelbsucht. Frische Entzündungsherde in beiden unteren Lungenlappen. Blutungen im Herzen. Akute Nierenentzündung.

Die mikroskopische Untersuchung durch Oberstabsarzt Dr. Thorell ergab ausgesprochene akute gelbe Leberatrophie mit ganz rudimentären Resten von Lebergewebe und reaktiven Gallengangswucherungen.

Gleichzeitige mikroskopische Untersuchung in der militärärztl. Akademie München (Dr. Fahrig): Es handelt sich mikroskopisch um eine akute gelbe Atrophie, charakterisiert durch sehr ausgedehnten Zerfall des Parenchyms in den zentralen Teilen der Läppchen. Starke Verfettung in den noch vorhandenen Leberzellen, entzündliche Infiltration mit Wucherung von Gallengangskapillaren.

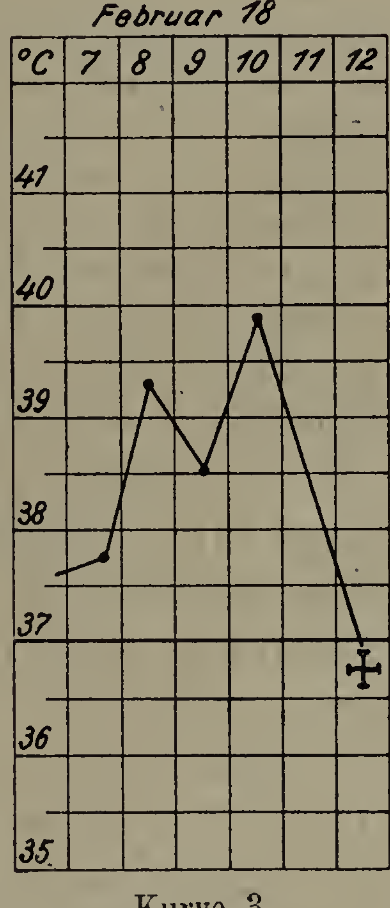
Zusammenfassung: Ein 41 jähriger Gütler, der angeblich schon längere Zeit magenleidend, aber deshalb nicht in Behandlung war, erwirbt Anfang September 1917 in Russland Syphilis. Wassermann am 6. 10. 1917

schwach positiv. Macht vom 8. 10. bis 21. 12. 1917 eine gemischte Salvarsan-Hg.-Kur durch. Bekam im ganzen 3,6 Neosalvarsan, letzte Neosalvarsanspritze am 21. 12. Daneben 7 mal 0,1 Hg. sal., 6 Touren 6 mal 5 Einreibungen à 2 g geschmiert. Hiervon ein Teil ohne Kontrolle in Urlaub geschmiert.

Die Diagnose Lues stützte sich auf die zugegebene Infektion im September 1917, schwach positiven Wassermann. Am 24. 12. 1917 nach Durchführung der Kur war Wassermann negativ. Klagt, wie schon früher, nach Beendigung der Kur über Magenbeschwerden. Auf der Inneren Station des Reservelazaretts Ingolstadt II wird am 6. 1. 1918 leichte Hyperazidität festgestellt. Damals keine Gelbsucht, keine Leberveränderungen. Bekommt landwirtschaftlichen Urlaub. Fühlt sich in Urlaub ab 3. 2. 1918 krank, wird am 7. 2. 1918 bereits mit Gelbsucht, fieberfrei im Reservelazarett Ingolstadt II aufgenommen. Stirbt daselbst am 11. 2. 1918 an akuter gelber Leberatrophie.

Fall 8. Infant. Michael M. vom Garn.-Batl. Fürth III, 38 Jahre alt, Landwirt. Früher nie krank.

Mit Syphilis infiziert anfangs Oktober 1917 in Fürth, wegen „Ulcus molle“ am 16. 10. im Reservelazarett Nürnberg, Artilleriekaserne, aufgenommen. Am 30. 10. Wassermann dortselbst negativ, ebenso am 14. 11. Am 15. 11. nach Ingolstadt, Abteilung Brückenkopf, verlegt. Hierselbst werden an der Mundschleimhaut verschiedene weisse Flecken, die den Verdacht auf Lues II erweckten, festgestellt. Daneben bestand Kopfschmerz. Wassermann wurde nicht wiederholt.



Kurve 3.

Behandlung: 23. 11. 0,45 Neosalvarsan. 30. 11. 0,6 Neosalvarsan. 3. 12. 0,02 Sublimat. 5. 12. 0,02 Sublimat. 7. 12. 0,6 Neosalvarsan. 8. 12. 0,02 Sublimat. 10. 12. 0,02 Sublimat.

21. 12. Die verdächtigen Stellen an der Mundschleimhaut sind verschwunden.

22. 12. 0,1 Hg. sal. 26. 12. 0,1 Hg. sal. 3. 1. 1918 0,1 Hg. sal. 7. 1. 0,1 Hg. sal. Nur noch zeitweise Kopfschmerzen.

12. 1. 1918. Erneuter Wassermann ist jetzt schwach positiv.

15. 1. 0,1 Hg. sal. 19. 1. 0,1 Hg. sal. 23. 1. 0,1 Hg. sal.

27. 1. Erneut Kopfschmerzen und rheumatische Beschwerden, objektiv o. B.

29. 1. Fühlt sich wohler. Kur beendet. Da Pat. jedoch schwächlich und öfters Klagen, Weiterbeobachtung.

7. 2. Abends Uebelkeit. Temp. 37,8.

8. 2. Temp. 39,3. Druckschmerzen in der Magengegend. Leichter Ikterus (siehe Kurve 3). Nach Innerer Abteilung Res.-Laz. II verlegt.

9. 2. Temp. 38,5. Leichter Ikterus, Appetitlosigkeit, Schmerzen in der Lebergegend. Lunge o. B. Herz: Leichtes systolisches Geräusch an der Spitze, Puls 84, gespannt. Leber drei Querfinger unter dem Rippenbogen, leicht druckempfindlich, Milz nicht zu fühlen. Urin frei von Eiweiss, Gallenfarbstoffe schwach positiv, im Sediment Leukozyten und hyaline, gallig gefärbte Zylinder. Abendtemp. 39,9.

10. 2. Starker Schweissausbruch, Leber stärker geschwollen, in der Gallenblasengegend wenig druckempfindlich. Harnmenge 800, dunkel gefärbt.

11. 2. Temperatur fällt steil ab. Hat blutige Massen erbrochen. Leichte Kieferklemme. Schmerzen in der Magengegend.

12. 2. Sehr aufgeregt, Leber nicht zu fühlen, Milz nicht vergrössert. Harn enthält wenig Eiweiss, mikroskopisch viel rote Blutkörperchen, massenhaft Epithelien, keine Zylinder. Stuhlgangsuntersuchung auf Ta. usw. negativ. Urinuntersuchung auf Leuzin und Tyrosin negativ. Tod nachm. 5 Uhr 30 Min.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Prof. Dr. Müller): Gelbgefärbte Leiche, geringes Fettpolster. Auf der Oberfläche beider Lungenlappen massenhaft Blutaustritte, ebenso auf der Aussenfläche des Herzmuskels, Herzbeutel enthält 50 ccm klare Flüssigkeit. In der Bauchhöhle Blutungen auf allen Organen. Leber klein, 990 g, die Oberfläche auffallend runzelig, zeigt einige Blutungen. Linker Leberlappen besonders stark runzelig, lehmfarbig, mit einigen Blutungen. Auf der Schnittfläche muskatnussähnliche Zeichnung. Gallenblase enthält schwarze Galle, keine Steine. Milz 175 g. Nieren normal gross, 290 g, äusserlich keine Blutungen. Magen enthält schwarzblutigen Inhalt, Magenschleimhaut zeigt einige kleine Blutungen. Darm mit schwarzblutigem Inhalt gefüllt, auf der Oberfläche der Falten Blutaustritte. Dickdarm mit lehmartigem Kot gefüllt.

Mikroskopische Untersuchung der Leber (Oberstabsarzt Dr. Thorell) ergibt ausgesprochene akute gelbe Leberatrophie mit ganz rudimentären Resten von Lebergewebe und reaktiven Gallengangswucherungen, nur minder hochgradig und weniger eklatant als bei Fr., mit gleichzeitigen Veränderungen leichter Leberzirrhose und starken reaktiven kleinzelligen Infiltraten im Portagewebe.

Mikroskopische Untersuchung der Leber, Niere und Darm an der militärärztlichen Akademie München: Die Leber zeigt mikroskopisch das Bild eines sehr ausgebreiteten akuten Zerfalles, wobei einfache Zellnekrose neben fettiger Degeneration sich findet. Das interlobuläre Bindegewebe ist relativ sehr wenig entzündlich infiltriert. An den Gallengängen sind Wucherungen nicht wahrzunehmen. In den zerfallenen Geweben finden sich vielfach kleine Blutungen. Das mikroskopische Bild entspricht dem der akuten gelben Leberatrophie. An den Nierenstückchen fällt eine mässige Schwellung und tropfige Entmischung des Protoplasmas der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen auf. Das übersandte Darmstück zeigt ausser kleinen Hämorrhagien in der Schleimhaut keinen pathologischen Befund. gez. Dr. Fahrig.

Zusammenfassung: Ein 38jähriger Landwirt erwirbt anfangs Oktober 1917 in Fürth Syphilis. Ueber Diagnose und Wassermann siehe Vorgeschichte. Er macht vom 23. 11. 1917 bis 23. 1. 1918 eine gemischte Kur. Bekam im ganzen 1,65 Neosalvarsan, letzte Neosalvarsanspritze am 7. 12. 1917, 8 mal 0,1 Hg. sal., 4 mal 0,02 Sublimat.

Erkrankt am 7. 2. 1918 unter Fieber und Ikterus und stirbt am 12. 2. 1918 an akuter gelber Leberatrophie.

Fall 9. Telegraphist Gottfried Hr., pr. Armeefernsprechabteilung 20, 32 Jahre alt, Elektromonteur. Ueber hereditäre Belastung und frühere Krankheiten keine Angaben.

Infektion mit Syphilis anfangs Oktober 1917 in Erfurt. Kam wegen Trippers und Nebenhodenentzündung vom Felde am 26. 10. 1917 nach Ingolstadt, Abt. Brückenkopf.

Eine am 29. 10. 1917 vorgenommene Wassermannuntersuchung ergab schwach positive Reaktion.

Behandlung: 5. 11. 1917 0,1 Hg. sal. 9. 11. 0,1 Hg. sal. 10. 11. 0,45 Neosalvarsan. 13. 11. 0,1 Hg. sal. 16. 11. 0,6 Neosalvarsan. 21. 11. 0,1 Hg. sal. 23. 11. 0,6 Neosalvarsan. 25. 11. 0,1 Hg. sal. 30. 11. 0,6 Neosalvarsan. 3. 12. 0,02 Sublimat. 7. 12. 0,6 Neosalvarsan. 9. 12. Beginn mit der Schmierkur. 21. 12.

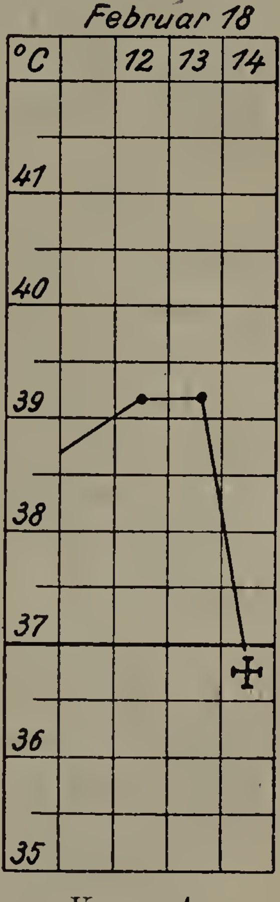
0,6 Neosalvarsan. 22. 12. Zweite Tour der Schmierkur beendet. 30. 12. Dritte Tour der Schmierkur beendet. 8. 1. 1918. Vierte Tour der Schmierkur beendet. 18. 1. Fünfte Tour der Schmierkur beendet. 31. 1. Sechste Tour der Schmierkur beendet.

4. 2. Wassermann negativ.

12. 2. Hr. sollte nach Beendigung der Kur entlassen werden. Abendliche Temperatursteigerung auf 39,2. Klagt über Kreuzschmerzen, Brechreiz, Mattigkeit, Schmerzen in der Magengegend. — Wird auf die Innere Station des Res.-Laz. Ingolstadt II verlegt (s. Kurve 4).

13. 2. Kräftiger, gut ernährter Mann, Ikterus, Temp. 39,2. Herz, Lunge o. B. Leber drei Querfinger unter dem Rippenbogen, in der Nabelgegend druckempfindlich. Stuhlgang angehalten. Urin enthält Eiweiss, hyaline Zylinder, Blasenzellen gallig gefärbt.

14. 2. Gelbsucht zugenommen. Leber kleiner als gestern, Stuhlgang auf Typhus usw. negativ.



Kurve 4.

16. 2. Urin frei von Eiweiss, enthält Gallenfarbstoffe, Stuhlgangsuntersuchung auf Blut negativ.[1]). Pat. wird unruhig, lässt unter sich, erbricht. Leber verkleinert. Untertemperatur.

17. 2. Benommen, zeitweise unruhig, kaum fühlbarer Puls, Pupillen eng, reagieren nicht. Tod abends 7 Uhr. Urinuntersuchung auf Leuzin und Tyrosin wurde nicht vorgenommen.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Prof. Dr. Müller): Gelbfärbungen, Blutungen im Netz und auf der Aussenseite des Herzbeutels. Weiche Hirnhaut gelb gefärbt, sonst Gehirn o. B. Im Herzbeutel wenig Flüssigkeit, einige Blutungen auf dem linken Ventrikel. Im grossen Netz massenhaft bis bohnengrosse Blutungen, auch auf der Oberfläche der Harnblase. Leber: 1090 g Gewicht, linker Lappen schlaff, runzelig, auf dem Durchschnitt verfettet, stellenweise Blutungen, beginnende Muskatnussleber von verschiedener Intensität. Rechter Lappen grünlich, lehmig, deutlicher verfettet. Gallenblase enthält gelbgrüne Galle, keine Steine. Milz von normaler Grösse, einige Blutungen auf der Oberfläche. Magen enthält grosse Mengen schwarz-grünlicher Flüssigkeit, Schleimhaut zeigt Blutaustritte. Der Dickdarm enthält lehmigen Stuhl. Dickdarmschleimhaut zeigt zahlreiche Blutungen. Ileum mit Blut und grünlichgrauem Inhalt gefüllt. Im Jejunum einzelne Blutungen, im Duodenum grauschwärzlich blutiger Inhalt. Nieren: 430 g, Innenfläche verfettet, keine Blutungen.

Diagnose: Akute gelbe Leberatrophie.

Mikroskopische Untersuchung der Leber (Oberstabsarzt Dr. Thorell, Res.-Laz. Maxtor in Nürnberg): Vorgeschrittene gelbe Leberatrophie, vollständiger Untergang des Lebergewebes, viel Fett und einzelne kleine Lymphozyteninfiltrate im Portagebiet als Reaktionserscheinung.

Zusammenfassung: Ein 32jähriger Mann, Elektromonteur, erwirbt Syphilis Oktober 1917 in Erfurt. Wassermann schwach positiv am 29. 10. 1917. Macht vom 5. 11. 1917 bis 31. 1. 1918 eine gemischte Kur; am 4. 2. ist Wassermann negativ. Bekam im ganzen 3,45 Neosalvarsan, 5 mal 0,1 Hg. sal., 1 mal 0,02 Sublimat, 6 Touren Schmierkur zu 5 mal 4 g graue Salbe, letzte Salvarsanspritze am 21. 12. 1917.

Patient soll daraufhin am 12. 2. 1918 entlassen werden, erkrankt an diesem Abend mit Fieber und stirbt am 17. 2. 1918 an akuter gelber Leberatrophie.

---

1) Die Sektion, 1 Tag später, ergab reichlich Blut im Darm.

Fall **10.** Gefreiter Adam Gs., vom Kriegsgef.-.Bew.-Batl. Ingolstadt, 39 Jahre alt, Schuhmacher. Ueber hereditäre Belastung und frühere Krankheiten keine Angaben. Ebenso nicht über Zeitpunkt der Infektion mit Syphilis und Behandlung.

Am 18. 10. 1917 im Res.-Laz. Ingolstadt II Brückenkopf aufgenommen, wegen Ulkus auf der linken Tonsille.

Behandlung: 20. 10. 0,1 Hg. sal. 23. 10. 0,45 Neosalvarsan. 24. 10. 0,1 Hg. sal. 28. 10. 0,1 Hg. sal. 30. 10. 0,6 Neosalvarsan. 1. 11. 0,1 Hg. sal. 5. 11. 0,1 Hg. sal.

Vom 5.—13. 11. soll Gs. auf Urlaub eine Tour geschmiert haben (nicht kontrolliert).

13. 11. 0,1 Hg. sal. 14. 11. 0,6 Neosalvarsan. 16. 11. 0,6 Neosalvarsan. 17. 11. 0,1 Hg. sal. 21. 11. 0,1 Hg. sal. 23. 11. 0,6 Neosalvarsan. 25. 11. 0,1 Hg. sal. 27. 11. 0,6 Neosalvarsan. 30. 11. 0,6 Neosalvarsan. 3. 12. 0,02 Sublimat. Wassermann +++. 5. 12. 0,02 Sublimat. 15. 12. Erste Tour der Schmierkur beendet.

Am 17. 12. wurde Gs. ohne luetische Erscheinungen entlassen. Machte Wachdienst. Am 15. 2. 1918, nachm. 4 Uhr Aufnahme im Res.-Laz. Ingolstadt I, Stat. BI, wegen Erbrechens und plötzlich eintretender Bewusstlosigkeit. Hat nach Angabe des Batl.-Arztes bis zum 15. 2. vollen Dienst gemacht. Krankmeldung am 15. 2. früh.

Befund bei Lazarettaufnahme (Dr. Kaufmann): Von Haus aus ziemlich kräftiger, etwas abgemagerter Mann. Ikterus. Keine Hautblutungen. Patient ist benommen, dabei motorische Unruhe, reagiert nicht auf Anruf. Atmung beschleunigt, 36, Erbrechen blutigschwarzer Massen, lässt unter sich. Pupillen weit, reagieren schwach auf Lichteinfall. Fieberfrei Lunge o. B. Herz o. B. Aktion 72. Leib weich, Milz nicht zu fühlen. Unterer Leberrand durch Befühlung nicht feststellbar, perkussorisch in der Brustwarzenlinie auf der 8. Rippe. Urin enthält Eiweiss und Gallenfarbstoff, auf Leuzin und Tyrosin nicht untersucht. Der Tod erfolgte am selben Tage abends $^1/_2$11 Uhr.

Sektionsbefund im Auszug (Obduzent Dr. Kaufmann): Ikterus, Gehirn o. B. Auf der Rückseite des Herzens feinste miliare Blutungen, ebenso über der linken Kammer. Leber sehr klein, 1000 g, Gallenblase enthält keine Steine, dünnflüssige Galle, auf dem Durchschnitt Muskatnusszeichnung. Milz klein, weich, 200 g. Magen enthält frisches Blut. Nieren verwaschene Zeichnung.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Akute gelbe Leberatrophie.

Untersuchung der Leber (durch Oberstabsarzt Dr. Thorell): Der Charakter der akuten gelben Leberatrophie ist weniger deutlich ausgesprochen, dagegen finden sich hier auffallend reichliche Lymphzellenanhäufungen im ganzen Portagebiet.

Zusammenfassung: Ein 39jähriger Schuhmacher wird wegen eines luetischen Ulkus auf der Tonsille vom 20. 10. bis 15. 12. 1917 mit einer gemischten Hg.- und Salvarsankur behandelt. Gs. bekam im ganzen 4,05 Neosalvarsan (letzte Spritze am 30. 11. 1917), 9 mal 0,1 Hg. sal., 2 mal 0,02 Sublimat; daneben 24 g graue Salbe geschmiert. Wassermann war am 3. 12. 1917 stark positiv. Am 17. 12. 1917 entlassen mit positivem Wassermann, aber ohne manifeste luetische Erscheinungen.

Macht bis 14. 2. 1918 einschliesslich Dienst, erkrankt am 15. 2. früh fieberfrei und stirbt am selben Tage.

Fall **11.** Pionier Friedrich Op. bei Flieger-Ers.-Abt. 2, 19 Jahre alt, Flaschner. Beide Eltern lungenkrank. Ueber Geschwister nichts vermerkt. Seit Kindheit schlechtes Gehör und Gesicht, Sattelnase. Nie früher leberkrank, nie früher Gelbsucht.

Seit 15. 10. 1917 bei der Flieger-Ers.-Abt. 2 in Fürth zur Ausbildung. Keine Arbeit mit Giften. Wegen hereditärer Lues am 13. 11. 1917 im Res.-Laz. Artilleriekaserne Nürnberg aufgenommen. Befund: Schwächlicher Mann, typische Sattelnase.

Starker Fötor aus der Nase, an den Zähnen keine Schmelzdefekte. Krankheitsbezeichnung: Hereditäre Lues, Stinknase.

Am 13. 11. Wassermann negativ.

Am 16. 11. nach Res.-Laz. Ingolstadt II, Abt. Brückenkopf, verlegt.

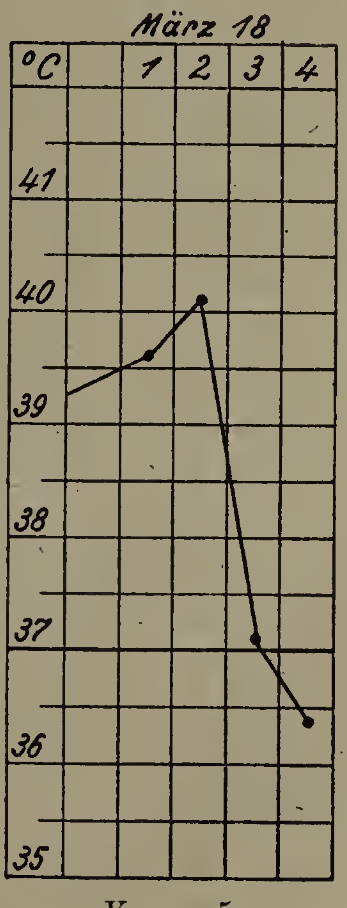
Behandlung: 21. 11. 0,1 Hg. sal. 23. 11. 0,45 Neosalvarsan. 25. 11. 0,1 Hg. sal. 3. 12. 0,02 Sublimat. 4. 12. 0,6 Neosalvarsan. 5. 12. 0,02 Sublimat. 10. 12. 0,02 Sublimat. 11. 12. 0,6 Neosalvarsan. 18. 12. 0,1 Hg. sal. 3. 1. 1918 0,1 Hg. sal. 7. 1. 0,1 Hg. sal.

11. 1. Keine Spritzen wegen Zahnschmerzen.

17. 1. Pat. soll schmieren, da ihm die Hg.-Spritzen bei der Arbeit zu viel Beschwerden machen.

22. 1. Erste Tour der Schmierkur beendet. 29. 1. Zweite Tour der Schmierkur beendet. 4. 2. Dritte Tour der Schmierkur beendet. 11. 2. Vierte Tour der Schmierkur beendet. Wassermann negativ.

Von 11.—28. 2. Erholungsurlaub. Am 1. 3. meldete sich Pat. im Res.-Laz. Ingolstadt II krank. Im Urlaub habe er sich sehr wohl gefühlt, erst am 28. 2. (also gestern) sei ihm am Bahnhof schlecht geworden.



Kurve 5.

Befund am 1. 3.: Mittelgrosser Mann in ausreichendem Ernährungszustand, Sattelnase, starke Schwerhörigkeit, starke Herabsetzung der Sehfähigkeit. Temp. 39,6 (siehe Kurve 5). Ikterus. Lunge, Herz o. B. Druckempfindlichkeit in der Lebergegend. Der Leberrand ist in der Mammillarlinie 1 Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu fühlen. Milz nicht fühlbar. Erbrechen. Urin frei von Eiweiss.

Am 2. 3. Temp. 40,1.

3. 3. Temperaturabfall auf 37,1. Die Leberdämpfung geht zurück, der Leberrand ist nicht mehr zu fühlen. Ikterus hat zugenommen. Harn enthält Eiweiss in Spuren. Diazoreaktion positiv, Gallenfarbstoffe positiv, Sediment enthält Leukozyten, ganz vereinzelt Erythrozyten, mehrere Zellen der Blase und der Harnwege, gallig gefärbt, einige hyaline Zylinder. Urinuntersuchung auf Leuzin und Tyrosin war positiv. Stuhl auf Ta. usw. negativ. Pat. wird sehr unruhig, leicht benommen, zeitweise Erbrechen.

4. 3. Völlig bewusstlos wirft sich zeitweise im Bett hin und her, versucht aufzustehen. 9 Uhr vormittags Tod.

Sektionsprotokoll (Oberstabsarzt Dr. Thorell) in toto wiedergegeben: Mittelgrosse, männliche Leiche in dürftigem Ernährungszustand. Ueberall reichlich blaurote Totenflecke an den abhängigen Teilen des Körpers. Die Haut über dem unteren Teil der Brust und über dem Bauch infolge Fäulnis grün verfärbt. Dürftiges Fettpolster, dunkle trockene Muskulatur. Leichte Gelbsucht. Färbung der Haut am ganzen Körper, auch die Bindehaut der Augen leicht gelblich verfärbt. Die Darmschlingen sind blass und leicht gebläht und werden schürzenförmig von dem fettarmen Netz überlagert. Die Harnblase prall gefüllt und reicht bis fast zur Nabelhöhe herauf. Im Gekröse, sowie in dem das Zwerchfell überlagernden Fettgewebe, sowie dem vorderen Mittelfellraum und Kehlkopf überall ziemlich ausgedehnte, dunkelblaufleckige Blutungen. Die beiden Lungen sind seitlich wenig verwachsen und lassen den Herzbeutel in geringer Ausdehnung zwischen sich frei. Die Brustfellsäcke sind frei von Flüssigkeit. Lungen: Sämtliche Lungenlappen sind lufthaltig, ziemlich trocken und zeigen ein blutüberfülltes dunkelrotes Aussehen ohne Besonderheit. Herz von entsprechender Grösse, von einem dunklen Fett überlagert. Im Fettbelag des Herzens mehrfach kleine,

fettige dunkelrote Blutungen. Rechte Kammer enthält ein glasiges Speckgerinnsel, ist deutlich erweitert und dünnwandig. Das Endokard im rechten Vorhof ist von Fäulnis gleichmässig blutig imbibiert. Der linke Ventrikel ist mehr weich und schlaff, dünnwandig. Im Septumendokard einige kleine streifenförmige Blutungen. Herzmuskel auffallend weich und brüchig, zeigt gleichmässig lehmig-graugelben Farbton, glanzlos und verfettet. Die Herzklappen überall zart, ebenso die Innenhaut, die der grossen Körperschlagader infolge Fäulnis blutig verfärbt. Schleimhaut der Speiseröhre blass und erweitert, diejenige der Luftröhre grünlichrot verfärbt. Leber ist nicht auffallend verkleinert, sie wiegt 1130 g, die Oberfläche der Leber ist glatt und scheint das Lebergewebe in gleichmässig braunroter Farbe durch die Kapsel durch. Auf der Schnittfläche zeigt das Lebergewebe einen ziemlich gleichmässigen dunkelbraunroten Farbton mit spärlicher Läppchenzeichnung und ist überall in beiden Lappen durchsetzt von zahlreichen klein-linsen- bis erbsengrossen fleckigen Einlagerungen, die einen mehr gleichmässigen trüben, braunroten Farbton aufweisen, aber nicht über die Schnittfläche hervorquellen, sondern glatt mit derselben abschneiden, eher, wie kleine Narben, etwas eingesunken sind. Auch ist das Lebergewebe ziemlich fest und zeigt nicht die charakteristische Konsistenz wie bei akuter Atrophie. Gallenblase ist kollabiert und enthält nur eine geringe Menge schleimig-grünlicher Galle. Die Milz von entsprechender Grösse, sehr weich und zeigt ein blass-violettes Parenchym. Die Nieren sind gross und geschwollen und zeigen das Bild der reinen Fettniere und gleichmässig verbreiterter hervorquellender graugelber Rinde und breiter dunkelblauroter, scharf abgesetzter Marksubstanz. Der Magen ist gross und zeigt eine blasse, schon in Fäulnis übergehende Schleimhaut, im Dünndarm typisch chronischer schiefergrauer Katarrh. Blase mit klarem Harn gefüllt, Schleimhaut blass. Der Dünndarm enthält gleichmässig grauen Kot. Im unteren Darm ausgedehnter, bis an die Klappen heranreichender Follikularbelag, typische Enteritis follicularis. Im Dickdarm gelber geballter Kot.

Diagnose: Fettige Degeneration des Herzmuskels, akute Fettniere. Blutungen im Mesenterium und Mediastinum, Enteritis follicularis, leichte Milzschwellung und multiple Narbenbildung (?) in der Leber.

Untersuchung der Leber durch Oberstabsarzt Dr. Thorell-Nürnberg: Ausgesprochene akute gelbe Leberatrophie mit geringen reaktiven, entzündlichen Veränderungen.

Zusammenfassung: Ein 19jähriger Flaschner, der an kongenitaler Syphilis leidet, wird wegen dieser (Wassermann war negativ) vom 22. 11. 1917 bis 11. 2. 1918 mit Hg., Salvarsan, Sublimat und Schmierkur gemischt behandelt. Letzte Neosalvarsanspritze am 11. 12. 1917. Bekam im ganzen 1,65 Neosalvarsan, 5 mal 0,1 Hg. sal. und 3 mal 0,02 Sublimat, ausserdem noch 4 Touren Schmierkur. Hat den Brückenkopf zum letzten Mal betreten am 14. 2. 1918, dann bis 1. 3. 1918 in Urlaub. Während des Urlaubs keine Arbeit mit Giften.

Fühlt sich seit 28. 2. 1918 krank, am 1. 3. 1918 bereits Gelbsucht. Tod am 4. 3. 1918 an akuter gelber Leberatrophie.

Fall **12**. Unteroffizier Michael La., vom Arm.-Batl. 19, 27 Jahre alt, Fabrikarbeiter. Ueber hereditäre Belastung und frühere Krankheiten nichts bekannt.

Im November 1916 mit Syphilis infiziert, wo unbekannt.

Vom 30. 12. 1916 bis 1. 2. 1917 wegen Syphilis im Res.-Laz. Artilleriekaserne Nürnberg behandelt. Bekam 4 Salvarsanspritzen, 10 Hg.-Spritzen. Nähere Angaben fehlen.

Am 6. 11. 1917 wegen Syphilisrückfall im Res.-Laz. Artilleriekaserne Nürnberg wieder aufgenommen. Befund: Angina luetica, am After nässende Papeln, Leisten-

drüsenschwellung. Wassermann am 13. 11. sehr stark positiv. Zur Behandlung nach Ingolstadt verlegt.

Behandlung: 21. 11. 0,1 Hg. sal. 23. 11. 0,45 Neosalvarsan. 25. 11. 0,1 Hg. sal. Die Papeln am After und Angina luet. geschwunden. 30. 11. 0,6 Neosalvarsan. 3. 12. 0,02 Sublimat. 5. 12. 0,02 Sublimat. 7. 12. 0,6 Neosalvarsan. 8. 12. 0,02 Sublimat. 10. 12. 0,02 Sublimat. 14. 12. 0,6 Neosalvarsan. 18. 12. 0,1 Hg. sal. 21. 12. 0,6 Neosalvarsan. 22. 12. 0,1 Hg. sal. 26. 12. 0,1 Hg. sal. 30. 12. 0,1 Hg. sal. 3. 1. 1918 0,1 Hg. sal. 7. 1. 0,1 Hg. sal. 13.—20. 1. beurlaubt. 23. 1. 0,1 Hg. sal. Urin frei. 27. 1. 0,1 Hg. sal. 31. 1. 0,1 Hg. sal.

4. 2. Wassermann: Spur positiv.

8.—21. 2. nach Nürnberg beurlaubt.

22. 2. In Urlaub in Nürnberg an Gelbsucht erkrankt und im Res.-Laz. Wölkernschule Nürnberg aufgenommen. Tag der Aufnahme nicht vermerkt, augenscheinlich am 22. 2. Tod am 24. 2. Nähere Angaben fehlen.

Zusammenfassung: Ein 27jähriger Fabrikarbeiter, der im November 1916 Syphilis erworben hat, im Dezember 1916 bis Februar 1917 bereits eine gemischte Kur durchgemacht hat, wird wegen Luesrezidiv bei sehr stark positivem Wassermann vom 21. 11. 1917 bis 8. 2. 1918 gemischt behandelt. Bekam im ganzen 2,85 Neosalvarsan, letzte Spritze am 21. 12. 1917, 4 mal 0,02 Sublimat, 11 mal 0,1 Hg. sal. Wassermann wird schwach positiv.

Erkrankt während eines Urlaubs in Nürnberg am 22. 2. 1918 an Gelbsucht und stirbt am 24. 2. 1918 an akuter gelber Leberatrophie. Sektionsprotokoll fehlt.

Fall 13. Betr.-Soldat Joseph Ma., vom Techn. Betr.-Batl., 39 Jahre alt, Musiker. Hereditär mit Tuberkulose belastet. Vom 30.—38. Lebensjahr „Brustkrämpfe". Früher nie leberkrank, nie magenleidend.

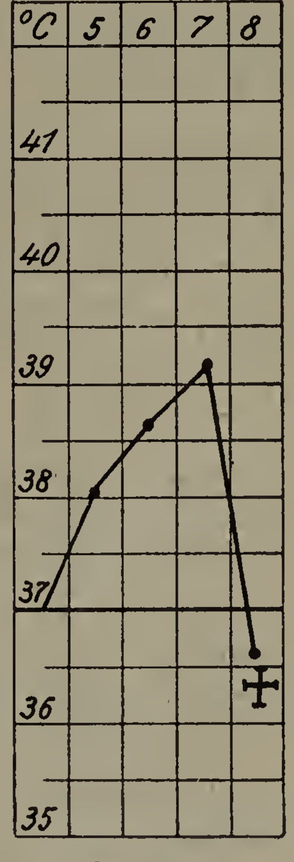
Hat sich Mitte Oktober 1917 in Ingolstadt mit Syphilis infiziert. Erste Erscheinungen der Syphilis am 18. 11. War vom 27. 11. 1917 bis 22. 1. 1918 im Brückenkopf in stationärer Behandlung, von da ab daselbst in ambulanter Behandlung.

27. 11. 1917. 0,45 Neosalvarsan. 3. 12. 0,02 Sublimat. 4. 12. 0,6 Neosalvarsan. 5. 12. 0,02 Sublimat. 8. 12. 0,02 Sublimat. 10. 12. 0,02 Sublimat. 11. 12. 0,6 Neosalvarsan. 14. 12. 0,1 Hg. sal. Keine Erscheinungen von Lues mehr. 30. 12. 0,1 Hg. sal. 7. 1. 1918 0,1 Hg. sal. 15. 1. 0,1 Hg. sal. 27. 1. 0,1 Hg. sal.

31. 1. Die heute fällige Hg.-Spritze muss wegen Schmerzen, die die vorhergehenden verursachen, ausfallen.

4. 2. 0,1 Hg. sal. 12. 2. 0,1 Hg. sal. Ueber Wassermann kein Vermerk, wohl nicht gemacht.

In der Nacht vom 2.—3. 3. Schüttelfrost, am 5. 3. dem Res.-Laz. Ingolstadt I, Innere Station, überwiesen (Dr. Kaufmann). Befund daselbst: Kräftiger Mann, leichter Ikterus, vorzeitig ergraut, Foetor ex ore. Temp. 38 (s. Kurve 6). Auf Rücken, Leib, Oberschenkel stecknadelkopfgrosse, tiefrote Flecken. Lunge o. B. Herz o. B. Puls 80. Unterer Leberrand überschreitet den Rippenbogen in der Mammillarlinie um $2^1/_2$ Querfinger, ist druckempfindlich. Urin enthält Eiweiss in Spuren, Gallenfarbstoff in Spuren, Indikan nachweisbar, Blut nicht nachweisbar. Leuzin und Tyrosin im Urin nicht nachweisbar.



Kurve 6.

Am 7. 3. Temp. 39,3.

Am 8. 3. Temperaturabfall auf 36,6, zunehmender Ikterus. Benommenheit tritt mittags ein, Erbrechen von Blut.

Am 9. 3. früh $9^1/_2$ Uhr Tod.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Regierungsarzt Dr. Meyer): Kräftiger Ernährungszustand, gutes Fettpolster. Punktförmige Blutungen und Blutergüsse in der Haut. Haut tiefgelb gefärbt, ebenso Sklera. Linke Lunge an einzelnen Stellen mit alten Strängen fest verwachsen, sonst o. B. Rechte Lunge starke Blutstauung, sonst o. B. Herz: Herzbeutel mit dem Herzen verklebt, linker Herzkammermuskel grauweisslich verfärbt, verfettet. Endokard zeigt subendokardiale Blutungen, Klappenapparat intakt. Leber: Gewicht 1390 g, Grösse normal, Blutungen unter der Kapsel, Parenchym: Muskatnussleber. Milz mässig vergrössert ($13^1/_2$: $8^1/_2$), Oberfläche gerunzelt, Konsistenz weich, auf dem Durchschnitt Parenchym in leicht zerfliesslichem Zustande. Nieren: Blutungen unter den Nierenkapseln, Nierensubstanz grau verfärbt, Parenchym fühlt sich weich an. Der Magen ist mit dunklem teerartigem Blut gefüllt, die Magenschleimhaut zeigt submuköse Blutungen. Aus dem Zwölffingerdarm ergiesst sich dunkelflüssiges Blut. Blase: Blutungen auf der Oberfläche. Unter dem Bauchfell ebenfalls zahlreiche subseröse Blutungen.

Untersuchung der Leber in der militärärztl. Akademie München (Dr. Fahrig): Mikroskopisch ist ein akuter Zerfall des Lebergewebes festzustellen, wie er bei der gelben Leberatrophie gefunden wird. Die Leberzellbalken sind zerfallen, teils völlig nekrotisch, teils stark verfettet. In den zentralen Abschnitten der Läppchen sind vielfach nur gelbbraun gefärbte Zellreste vorhanden. In dem zerfallenden Lebergewebe, besonders auch im interlobulären Gewebe finden sich Leukozyten, darunter eosinophile, sowie Lymphozyten, ferner sind Gallengangswucherungen vorhanden.

Untersuchung der Leber durch Oberstabsarzt Dr. Thorell-Nürnberg: In der Leber hochgradiger, fast vollständiger Schwund der Leberzellen mit starker, die ganze Leber gleichmässig durchsetzender, entzündlicher Infiltration. — Demnach ein nicht mehr ganz frisches Stadium der akuten Atrophie.

Zusammenfassung: Ein 39jähriger Musiker, der sich wahrscheinlich im Oktober 1917 mit Syphilis infiziert hatte, wird vom 27. 11. 1917 bis 12. 2. 1918 zuerst im Lazarett, dann ambulant mit Hg. und Salvarsan behandelt. Bekam im ganzen 1,65 Neosalvarsan, 7 mal 0,1 Hg. sal., 4 mal 0,02 Sublimat. Letzte Neosalvarsanspritze am 11. 12. 1917.

Erkrankt in der Nacht vom 2.—3. 3. 1918 mit Fieber, stirbt am 9. 3. an akuter gelber Leberatrophie.

Es folgen jetzt die Krankengeschichten der an Ikterus erkrankten Luetiker, die im selben Lazarett sich derselben Behandlung wie die Gestorbenen unterzogen hatten. Sie sind mit dem Leben davon gekommen.

Ueber Ki. konnte ich nur folgende Angaben erlangen: 34 Jahre alt. Wann Lues erworben unbekannt. Von früheren Krankheiten nichts bekannt. Hatte schon Salvarsan- und Hg.-Kuren durchgemacht, Näheres unbekannt.

Stand in Behandlung vom 25. 9. 1917 wegen Lues II im Reservelazarett in Ingolstadt, II. Abtlg. Brückenkopf (Wassermann positiv) aufgenommen. Sonstiger Befund unbekannt.

Bekam Neosalvarsan 2,7, letzte Neosalvarsanspritze am 21. 11. 1917, daneben Hg.-Schmierkur, Menge unbekannt. Erkrankte fieberfrei am 31. 12. 1917 mit Gelbsucht. Heilt.

Näheres unbekannt.

Fall 2. Telegraphist Johann R., von der Fernspr.-Abt. 26. Beruf Hilfsweichensteller, 32 Jahre alt. Hereditär und familiär o. B. Nie ernstlich krank. Mit Syphilis angesteckt im Februar 1917 in Belgien. Erste Behandlung eingeleitet in Ulm und Weingarten von Anfang Juni bis etwa Ende Juli 1917. Behandlung bestand in Quecksilber- und Salvarsankuren. Kur gut vertragen.

Ende August 1917 ins Feld, kam wegen Furunkel Ende Oktober 1917 aus dem Felde zurück nach Ingolstadt II. Brückenkopf am 25. 10. 1917. Befund daselbst: ohne krankhafte Veränderungen. Wegen der Vorgeschichte erneute antisyphilitische Kur eingeleitet, Wassermann vorher nicht gemacht.

Bekam am 28. 10. 1917 0,1 Hg. sal. 30. 10. 0,45 Neosalvarsan. 1. 11. 0,1 Hg. sal. 5. 11. 0,1 Hg. sal. 10. 11. 0,6 Neosalvarsan. Da die Hg.-Spritzen Schmerzen verursachen, Beginn mit Schmierkur. 16. 11. 0,6 Neosalvarsan. 19. 11. Beginn der zweiten Tour der Schmierkur. 21. 11. Eröffnung eines Abszesses der Schweissdrüsen in der r. Achselhöhle. 23. 11. 0,6 Neosalvarsan. 26. 11. Beginn der dritten Tour der Schmierkur. 30. 11. 0,6 Neosalvarsan. 3. 12. Beginn der vierten Tour der Schmierkur. 14. 12. 0,6 Neosalvarsan. 15. 12. fünfte Tour der Schmierkur beendet. Hat im Ganzen 120 g geschmiert und 3 Hg. sal. erhalten. 22. 12. sechste Tour der Schmierkur beendet. 23. 12. Wassermann negativ. 27. 12. Furunkel in der r. Achselhöhle. 21. 1. 1918. Seit 2 Tagen Mattigkeitsgefühl. Fieberfrei. Ikterus aufgetreten. Deshalb auf die Innere Station des Reservelazarettes Ingolstadt I verlegt. Klagt dortselbst über seit 3 Tagen bestehende Schmerzen in der Lebergegend, stechender Art, nicht von übergrosser Intensität, ohne Ausstrahlung.

Befund: 1,67 m gross, kräftig, nicht abgemagert. Fieberfrei. Starker Ikterus. Kubitaldrüsen, sonst keine erheblichen Drüsen. Haut bis auf Ikterus o. B., ebenso Schleimhäute. Halsorgane o. B. Zunge nicht belegt. Brustorgane o. B. Keine Pulsverlangsamung. Leib: Leber überragt den Rippenbogen in der Mammillarlinie um 3 Querfinger, in der Gallenblasengegend druckempfindlich, kein hinterer Leberdruckpunkt. Milz o. B. Urin gallenfarbstoffhaltig, chemisch und mikroskopisch frei. Leuzin und Tyrosin chemisch negativ, wiederholt untersucht. Blutbild o. B., Wassermann negativ. Stuhlgang auf Ta. usw. negativ.

5. 2. 1918: Ständig fieberfrei. Ausserordentlich starker Ikterus. Kubitaldrüsen zu fühlen. Auf Brust einzelne roseolaähnliche Flecken, werden dem Facharzt gezeigt, der sie für syphilisverdächtig hält. Wassermann erneut, negativ. Leber wie oben, Schmerzen haben aufgehört, Milz o. B., Urin frei. Behandlung: Kalomel, Jod.

8. 2. Die roseolaverdächtigen Flecken sind verschwunden. Ständig fieberfrei. Leber wie oben. Stuhlgang lehmfarbig, auf Ta. usw. negativ, auf okkultes Blut negativ. Urin: Gallenfarbstoff ++, Eiweiss —, Leuzin und Tyrosin —.

1. 3. fieberfrei, Befund unverändert. Subjektiv keine Beschwerden.

14. 3. fieberfrei. Gelbsucht zurückgegangen, Leber nicht mehr zu fühlen, Milz nicht mehr zu fühlen. Wassermann negativ.

20. 3. Gelbsucht verschwunden.

1. 4. Ständig fieberfrei. Gelbsucht geschwunden. Lebervergrösserung nicht mehr nachweisbar. Pat. gut erholt, objektiv keine Veränderungen, kein Verdacht auf beginnende Leberzirrhose.

Zusammenfassung: Ein 32 jähriger Hilfsweichensteller, früher nie krank, unbelastet, erwirbt Syphilis im Februar 1917 in Belgien, macht im Inlande Juni/Juli 1917 eine Hg.- und Salvarsankur durch, die er gut verträgt. Kommt ins Feld, wegen Furunkel aus dem Felde zurück, erneute antiluetische Kur (diese wird wegen der vorangegangenen Syphilis als Sicherheitskur gemacht) vom 28. 10. bis 22. 12. 1917. Hat im Ganzen 3,45 Neosalvarsan bekommen, letzte N.S.-Spritze am

14. 12. 1917 und hat 120 g Unguentum cin. geschmiert. Daneben drei mal 0,1 Hg. sal.

Erkrankt am 19. 1. 1918 mit Leberschmerzen, Gelbsucht, kein Fieber. Der Wassermann ist negativ und bleibt es. Die Leber schwillt an, die Milz nicht. Urin bleibt frei von Eiweiss, Leuzin und Tyrosin nicht nachweisbar. Die Gelbsucht hält an bis 20. 3. 1918. Klinisch Heilung eingetreten. Kein Verdacht auf Leberzirrhose.

Fall 3. Betr.-Soldat Heinrich Kr., vom Techn. Betr.-Batl., Beruf Arbeiter, 26 Jahre alt. Keine hereditäre Balastung. Nie ernstlich krank. 16 Monate im Felde (dreimal), stets wegen Verwundung zurück. Arbeitete in der Geschützgiesserei, nicht mit Giften. Mit Syphilis infiziert anfangs September 1917 in Ingolstadt. Mitte September 1917 erste syphilitische Erscheinungen (Primäraffekt).

Kam am 23. 9. 1917 ins Reservelazarett Ingolstadt II, Brückenkopf. Befund daselbst: Primäraffekt am Glied, andere Organe o. B. Wassermann am 24. 9. 1917 schwach +.

Erhält am 25. 9. 1917 0,3 Neosalvarsan. 26. 9. 0,1 Hg sal. 28. 9. 0,3 Neosalvarsan. 30. 9. 0,1 Hg. sal. 4. 10. 0,1 Hg. sal. 5. 10. 0,3 Neosalvarsan. 9. 10. 0,1 Hg. sal. 12. 10. 0,3 Neosalvarsan. 17. 10. 0,1 Hg. sal. 18. 10. 0,1 Hg. sal. 19. 10. 0,6 Neosalvarsan. 20. 10. 0,1 Hg. sal. 24. 10. 0,1 Hg. sal. 26. 10. 0,6 Neosalvarsan.

29. 10. bis 7. 11. beurlaubt.

10. 11. 0,6 Neosalvarsan. 12. 11. Wassermann negativ. 13. 11. 0,1 Hg. sal. 21. 11. Wassermann negativ.

Keine luetischen Erscheinungen mehr. Zum Truppenteil entlassen.

Machte Dienst in der Geschützgiesserei bis 4. 2. 1918, wurde an diesem Tage auf die Innere Abteilung des Reservelazarett Ingolstadt II aufgenommen, gab bei der Aufnahme an, dass er seit drei Tagen gelb aussehe. Beschwerden im Krankenblatt nicht vermerkt.

Befund am 4. 2. 1918: Fieberfrei. 64 kg. Starke Gelbsucht. Brustorgane o. B. Leber überschreitet den Rippenbogen um zwei Querfinger, keine Druckempfindlichkeit, Milz o. B. Urin frei von Eiweiss, enthält Gallenfarbstoff. Leuzin und Tyrosin im Harn und auch chemisch nicht nachweisbar.

19. 2. 1918 andauernd fieberfrei. Gewicht 65 kg. Urin frei.

22. 2. Urin frei von Eiweiss, mikroskopisch im Urin keine Nierenbestandteile, einige Leukozyten.

28. 2. Gelbsucht verschwunden.

6. 3. Leber nicht mehr fühlbar. Urin frei. Erneute Untersuchung auf Leuzin und Tyrosin negativ. Pat. jetzt ohne äussere Krankheitserscheinungen, keine Anzeichen einer Leberzirrhose, Wassermann nach Ablauf der Gelbsucht angestellt, war positiv.

Zusammenfassung: Ein 26 jähriger Arbeiter (keine Arbeit mit Giften) erwirbt Syphilis anfangs September 1917 im Inlande, macht vom 25. 9. bis 13. 11. 1917 eine gemischte antisyphilitische Kur durch, die er gut verträgt. Bekam im Ganzen 3,0 Neosalvarsan (letzte Spritze am 10. 11. 1917) und 9 mal 0,1 Hg. sal. Hat das Lazarett Brückenkopf das letztemal am 21. 11. 1917 betreten. Wassermann an diesem Tage negativ.

Erkankt am 2. 3. 1918 mit Gelbsucht, geringen subjektiven Krankheitserscheinungen, leichter Leberschwellung. Fiebert nie. Krankheit geht in Heilung aus. Gelbfärbung verschwindet am 28. 2. 1918. Wassermann nach Ablauf der Gelbsucht positiv.

Fall 4. Infanterist En. Andreas, Landst., I. Garn.-Batl. III. 40 Jahre alt, Schneider. Hereditär und familiär o. B. Nie ernstlich krank. Syphilis erworben 1906 im Inlande. Macht zwei Syphiliskuren durch, augenscheinlich damals keine Salvarsanbehandlung.

Seit Oktober 1916 beim Militär, macht Kur vom 13. 6. bis 18. 7. 1917 im Reservelazarett Artilleriekaserne Nürnberg. Daselbst Quecksilber- und Salvarsanspritzen. Mengen nicht bekannt. Kur gut vertragen.

Am 4. 11. 1917 Aufnahme im Reservelazarett Artilleriekaserne Nürnberg wegen Kopfschmerzen und sehr stark positivem Wassermann. Befund daselbst: Gut ernährt. Innere Organe o. B. Narbe von Ulcus durum am Glied.

Bekam daselbst am 5. 11. 1917 0,1 Hg. sal. 8. 11. 0,1 Hg. sal. 10. 11. 0,45 Neosalvarsan. 12. 11. 0,1 Hg. sal. 15. 11. 0,1 Hg. sal.

Verlegt nach Ingolstadt, Reservelazarett Brückenkopf. 21. 11. 0,1 Hg. sal. Keine Erscheinungen von Lues. 23. 11. 0,6 Neosalvarsan. 25. 11. 0,1 Hg. sal. 30. 11. 0,6 Neosalvarsan. 3. 12. 0,02 Sublimat. 5. 12. 0,02 Sublimat. 7. 12. 0,6 Neosalvarsan. 10. 12. 0,02 Sublimat, 14. 12. 0,6 Neosalvarsan.

18. 12. bis 28. 12. beurlaubt.

30. 12. 0,1 Hg. sal. 3. 1. 1918 0,1 Hg. sal. 5. 1. 0,6 Neosalvarsan. 7. 1. 0,1 Hg. sal.

8. 1. fieberfrei, Schmerzentn den Gliedern. Körperlich o. B. Urin frei.

15. 1. 0,1 Hg. sal. 19. 1. 0,1 Hg. sal.

21. 1. Wassermann positiv. Klagt über starke Müdigkeit, wird am 26. 1. ohne objektive Erscheinungen von Lues aber mit positivem Wassermann zur Erholung nach Vereinslazarett Pfaffenhofen verlegt. Befund daselbst am 27. 1. 1918: 61,7 kg, blass, sonst o. B.

9. 2. Temperaturanstieg auf 39,6.

11. 2. Temperatur 39,2. Appetitmangel. Druckgefühl in der Magengegend.

13. 2. Ikterus aufgetreten.

15. 2. Leber nicht vergrössert. Wird am 16. 2. 1918 nach Reservelazarett, Ingolstadt II zurückverlegt. Hatte vom 9. 2. bis 13. 2. bis 39,7^0 gefiebert.

Kurve 7.

Befund im Reservelazarett Ingolstadt am 16. 2. 1918: Brechreiz (Ekelgefühl), Gelbsucht, sehr mager, Brustorgane o. B., Leber, Milz nicht zu fühlen. Harn eiweissfrei, im Sediment ganz vereinzelt ikterisch gefärbte, hyaline Zylinder. Gallenfarbstoff +. Die Klagen bestehen in Ekelgefühl, Brechreiz, Druckschmerz in der Magengegend.

17. 2. 1918. Urin frei von Eiweiss.

19. 2. Adrenalininjektion.

21. 2. Befinden besser bei stärkerem Ikterus. Leber nicht palpabel. Milz o. B. Harnmenge über 2 Liter, eiweissfrei, mikroskopisch ganz vereinzelt hyaline Zylinder, Gallenfarbstoff pos. Stuhlgang lehmfarbig, okkultes Blut negativ.

22. 2. Urin frei. Bekommt Jodkali. Starkes Hautjucken.

24. 2. Gelbsucht zurückgegangen. Urin frei. Blutuntersuchung: Hämoglobin 69 (Sahli), 4 Millionen rote, 9200 weisse Blutkörperchen, davon 68 pCt. polynukleäre neutrophile, 18 pCt. Lymphozyten, 2 pCt. eosinophile Zellen, 2 pCt. Mastzellen, 10 pCt. mononukleäre Leukozyten.

28. 2. Gelbsucht im Rückgange.

5. 3. Leberdämpfung nimmt zu.

12. 3. Gelbfärbung hat wieder etwas zugenommen.

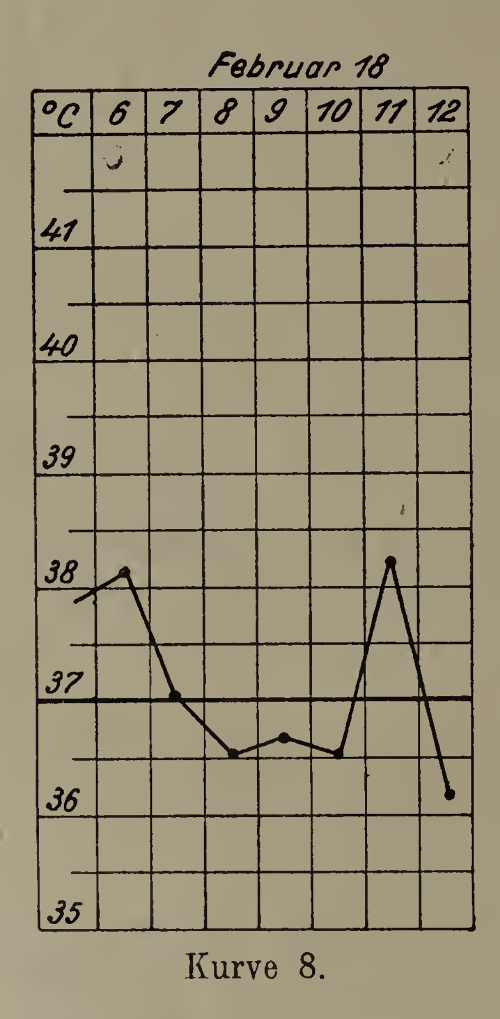
31. 3. Gelbfärbung verschwunden, objektiv keine Krankheitserscheinung zurückgeblieben, kein Verdacht auf beginnende Leberzirrhose, Wassermann negativ. Heilung eingetreten.

Zusammenfassung: Ein 40 jähriger Schneider, hereditär und anamnestisch o. B., erwirbt Syphilis 1906 im Inlande. Macht in Zivil Quecksilberkuren, beim Militär im Juni/Juli 1917 Hg.- und Neosalvarsankur ohne Beschwerden durch. Wird wegen Kopfschmerzen und stark positiven Wassermann am 4. 11. 1917 in Lazarettbehandlung aufgenommen. Hat im ganzen erhalten: 3,45 Neosalvarsan, letzte Salvarsanspritze am 5. 1. 1918, 11 mal 0,1 Hg. sal., 3 mal 0,02 Sublimat, Wassermann bleibt positiv. Fühlt sich schlaff, ist abgemagert, plötzlicher Temperaturanstieg am 9. 2. 1918. Fiebert mit 13. 2. 1918 (vgl. Kurve 7).

Gelbsucht tritt am 13. 2. 1918 auf. Von da ab fieberfrei bei starker Gelbsucht, keine Leber- und Milzschwellung nachweisbar. Stets eiweissfreier Urin. Leuzin und Tyrosin nicht gefunden Lehmfarbiger Stuhlgang. Am 31. 1. 1918 Gelbsucht verschwunden. Heilung. Wassermann bleibt positiv. Leberzirrhose nicht nachweisbar.

Fall 5. Unteroffizier Karl Me., vom 1. Chev.-Regt., 27 Jahre alt, Bauer. Hereditär o. B. Nie krank.

August 1917 in Nürnberg Syphilis erworben. Am 29. 10. 1917 wegen Syphilis Aufnahme im Res.-Laz. Artilleriekaserne Nürnberg. Befund daselbst: Kräftig, innere Organe o. B. Ulcus durum am Glied. Spirochäten nachgewiesen. Am 1. 11. nach Ingolstadt, Res.-Laz. Brückenkopf, verlegt.



Kurve 8.

Behandlung: 1. 11. 0,1 Hg. sal. 2. 11. 0,45 Neosalvarsan. 5. 11. 0,1 Hg. sal. 10. 11. 0,6 Neosalvarsan. 13. 11. 0,1 Hg. sal. 16. 11. 0,6 Neosalvarsan. 17. 11. 0,1 Hg. sal. 21. 11. 0,1 Hg. sal. 25. 11. 0,1 Hg. sal. 27. 11. 0,6 Neosalvarsan. 3. 12. 0,02 Sublimat. 4. 12. 0,6 Neosalvarsan. 8. 12. 0,02 Sublimat. 11. 12. 0,6 Neosalvarsan.

13.—20. 12. Urlaub.

20. 12. 0,1 Hg. sal. 3. 1. 1918 0,1 Hg. sal. 7. 1. 0,1 Hg. sal. 15. 1. 0,1 Hg. sal. 19. 1. 0,1 Hg. sal.

21. 1. Wassermann schwach positiv. Klagt zeitweise über Magenschmerzen, die angeblich (zeitweise) schon seit zwei Jahren bestehen. Zur Erholung nach Vereinslazarett Pfaffenhofen verlegt.

29. 1. Pfaffenhofen: 67,5 kg. Appetitlosigkeit, verstopft, matt.

5. 2. Druckgefühl in der Magengegend, Brechreiz.

6. 2. Abendtemperatur 38,1.

7. 2. Fieberfrei, Ikterus aufgetreten.

11. 2. Abendtemperatur 38,2. Leber nicht vergrössert, nicht druckempfindlich, Ikterus.

14. 2. Hochgradiger Ikterus.

16. 2. Erneute Aufnahme im Res.-Laz. Ingolstadt II. Klagen: Seit 14 Tagen Magenbeschwerden, jetzt Besserung. Ikterus. Leber 4 Querfinger unter dem Rippenbogen, hart, glatt, etwas druckempfindlich. Milz o. B. Urin einweissfrei. Gallenfarbstoff positiv. Sediment: Keine Nierenbestandteile. Fieberfrei.

21. 2. Ikterus zurückgegangen, Wohlbefinden. Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen, Urin frei von Eiweiss, Gallenfarbstoffe.

24. 2. Steht auf, Appetit gut, keine Druckempfindlichkeit des Leibes, matt. Stuhlgang normal gefärbt. 4000 weisse Blutkörperchen, 4800000 rote Blutkörperchen, Hämoglobin 75 pCt.

28. 2. Noch geringe Gelbsucht.

12. 3. Sehr geringe Gelbsucht. Leber 1 Querfinger unter dem Rippenbogen. Milz o. B.

11. 3. Gelbsucht geschwunden, Heilung.

Zusammenfassung: Ein 27jähriger Bauer erwirbt Syphilis im August 1917 im Inlande. Lazarettaufnahme am 29. 10. 1917. Spirochäten nachweisbar. Bekommt ab 1. 11. 1917 im ganzen 3,0 Neosalvarsan, letzte Neosalvarsanspritze am 11. 12. 1917, 11mal 0,1 Hg. sal., 2mal 0,02 Sublimat. Kur am 29. 1. 1918 beendet. Wassermann Spur positiv. Fühlt sich um diese Zeit schlaff, Druckgefühl in der Magengegend. Brechreiz am 5. 2. 1918. Fieber vom 6. 2. bis 11. 2. (siehe Kurve 8). Gelbsucht aufgetreten am 7. 2. Leber am 16. 2. sehr gross, Urin ständig frei. Gelbsucht bis 15. 3. Wassermann nach Gelbsucht negativ. Heilung. Keine Leberzirrhose nachweisbar.

Fall 6. San.-Unteroff. Hans D., von 2. Ers. 3. Trainabt., 26 Jahre alt, Pinselmacher. Familiär o. B. Nie krank.

Februar 1917 in Berlin mit Syphilis infiziert. In Lazarettbehandlung wegen Syphilis vom 18. 5. bis 18. 9. 1917 im Kriegslazarett und in Königsberg. Dortselbst auch Nierenentzündung. Im Kriegslazarett Hg. sal. und Schmierkur. Am 21. 10. 1917 im Reservelazarett Artilleriekaserne Nürnberg wegen positiven Wassermanns aufgenommen. Befund daselbst: Kräftig, Roseolen, nässende Papeln, Urin frei. Wassermann +++. Sonst o. B. Am 3. 11. 1917 Res.-Laz. Ingolstadt II Brückenkopf verlegt. Dortselbst:

3. 11. 0,1 Hg. sal. 4. 11. Schmierkur begonnen. 10. 11. 0,45 Neosalvarsan. Gleichzeitig Schmierkur. 16. 11. Dritte Tour der Schmierkur beendet. Luetische Erscheinungen verschwunden.

17. 11. Spuren von Eiweiss im Urin. Mikroskopischer Befund nicht vermerkt.

18. 11. Eiweiss verschwunden. Landw. Urlaub bis 25. 11.

27. 11. Im Urin Spuren von Eiweiss.

4. 12. Urin frei. 0,3 Neosalvarsan.

10. 12. Urin frei. Schmiert weiter.

11. 12. Urin frei. 0,6 Neosalvarsan.

21. 12. 0,6 Neosalvarsan. Urin frei. Fünfte Tour der Schmierkur beendet.

28. 12. 0,6 Neosalvarsan. Urin frei.

3. 1. 1918. Urin frei. 5. 1. 0,6 Neosalvarsan.

11. 1. Spuren von Eiweiss. Mikroskopischer Befund nicht vermerkt.

18. . Eiweiss +.

21. 1. Wassermann positiv.

25. 1. Luetische Erscheinungen geschwunden. Im Urin Spuren von Eiweiss, Wassermann positiv. Zur Erholung nach Vereinslazarett Pfaffenhofen vor weiterer Fortführung der Kur verlegt.

29. 1. Vereinslazarett Pfaffenhofen; Befund: 61,6 kg. Schmerzen in der rechten Nierengegend. Blass. Organe o. B. Spuren von Eiweiss.

15. 2. Mattigkeitsgefühl.

21. 2. Fieberfrei. Beginnender Ikterus. Leber nicht vergrössert.

4. 3. Wiederaufnahme Res.-Laz. Ingolstadt II Brückenkopf. Befund daselbst: Fieberfrei. Organe o. B. Gelbsucht. Urin frei.

5. 3. Starker Ikterus. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenrand, Milz o. B. Urin frei. Stuhlgang lehmfarben.

6. 3. Ikterus, Wohlbefinden. Leber 1 Querfinger unter dem Rippenbogen.

7. 3. Leibschmerzen, Brechreiz aufgetreten. Fieberfrei. Leber 1 Querfinger unter dem Rippenbogen. Es besteht Durchfall, Stuhlgang auf Ta. usw. negativ. Blut in Galleröhrchen auf Ta. usw. negativ.

8. 3. Ikterus im Rückgang. Fieberfrei. Durchfall aufgehört. Urin frei.

10. 3. Urin frei. Geringe Spuren von Gallenfarbstoff.

16. 3. Ikterus verschwunden. Leber 1 Querfinger unter dem Rippenbogen. Urin frei. Heilung.

Zusammenfassung: Ein 26jähriger Pinselmacher erwirbt Syphilis im Inlande im Februar 1917, macht im Juli 1917 Hg.-Kuren. Wegen positivem Wassermann und Roseolen ab 3. 11. 1917 gemischte antiluetische Behandlung im Reservelazarett Brückenkopf. Hat im ganzen 3,15 Neosalvarsan erhalten. Letzte Neosalvanspritze am 5. 1. 1918. Hat 144 g Quecksilber geschmiert. Zeitweise Eiweissausscheidung im Urin (mikroskopisch nichts vermerkt), die immer wieder verschwand. Wassermann blieb positiv. Am 21. 2. 1918 — Patient hatte sich schon einige Tage zuvor matt gefühlt — tritt ohne Fieber Gelbsucht auf. Geringe Eiweissausscheidung. Zeitweise bei Ikterus Urin auch eiweissfrei. Leber gering vergrössert. Der Ikterus dauert bis 16. 3. 1918. Leber bleibt vergrössert. Wassermann nach Ikterus stark positiv.

Fall 7. Landst. Jakob F., vom 10. Bayr. Inf.-Regt., 37 Jahre alt, Schweizer. Hereditär o. B. Leidet seit 12 Jahren an „Gelenkrheumatismus". War im Felde. Sonst nicht krank.

Syphilis erworben im August 1904 (bei München). Salvarsankur. Machte privat 1905—1910 jährlich zwei Kuren, welcher Art ist nicht angegeben. Seit 1910 keine Kur mehr. Beim Militär seit April 1915.

Am 21. 10. 1917 im Res.-Laz. Ingolstadt II Brückenkopf aufgenommen. Befund: Wassermann positiv. Träge Pupillenreaktion, Romberg +, sonst o. B.

Behandlung: 1. 11. 0,1 Hg. sal. 2. 11. 0,45 Neosalvarsan. 5. 11. 0,1 Hg. sal. 8. 11. Von heute an Schmierkur. 10. 11. 0,6 Neosalvarsan. 14. 11. Erste Tour der Schmierkur beendet. 16. 11. 0,6 Neosalvarsan. 21. 11. Zweite Tour der Schmierkur beendet. 21.—28. 11. Landwirtschaftlicher Urlaub. 30. 11. 0,6 Neosalvarsan. Dritte Tour der Schmierkur beendet. 6. 12. Vierte Tour der Schmierkur beendet. 7. 12. 0,6 Neosalvarsan. 13. 12. Fünfte Tour der Schmierkur beendet. 14. 12. 0,6 Neosalvarsan. 22. 12. Sechste Tour der Schmierkur beendet.

24. 12. Wassermann negativ.

4.—17. 1. 1918 Erholungsurlaub.

22. 1. Neuralgische Schmerzen in Brust und Arm. Urin frei.

30. 1. Durchfall.

4. 2. Durchfall. Stuhlgang bakteriologisch o. B. Müdigkeitsgefühl. Wassermann negativ. Nach Res.-Laz. Ingolstadt II verlegt.

7. 2. Klagen: Neuralgien, „Rheumatismus" in den Kniegelenken, Brustmuskeln, Oberarm, Waden. Zweiter Aortenton betont. Nervensystem Romberg +, vergl. auch oben. Durchfall, Stuhlgang negativ. Blut-Gallenröhrchen auf Typhus usw. negativ.

14. 2. Urin frei, auch mikroskopisch. Leber, Milz o. B. Durchfall. Fieberfrei.

17. 2. Krankheitsgefühl, Benommenheit (leicht).

23. 2. Temperaturanstieg (vgl. Kurve 9). Ikterus aufgetreten.

24. 2. Gelbsucht, Leber am Rippenbogen. Magenbeschwerden.

26. 2. Leber 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Milz o. B. Urin: Eiweiss in minimalen Spuren, mikroskopisch Leukozyten, vereinzelte Erythrozyten, keine Zylinder.

27. 2. Fieber (vgl. Kurve 9). Ikterus wie oben.

1. 3. Fieber (vgl. Kurve 9). Nasenbluten. Zunahme der Gelbsucht.

2. 3. Entfiebert. Leberschwellung zurückgegangen. Urin: eiweissfrei, mikroskopisch Leukozyten, Blasenzellen, vereinzelt hyaline Zylinder. Gallenfarbstoff +. Stuhlgang, Urin und Blut auf Ta. usw. negativ.

5. 3. Leber nicht zu fühlen, starker Ikterus.

7. 3. Nachlassen der Gelbsucht.

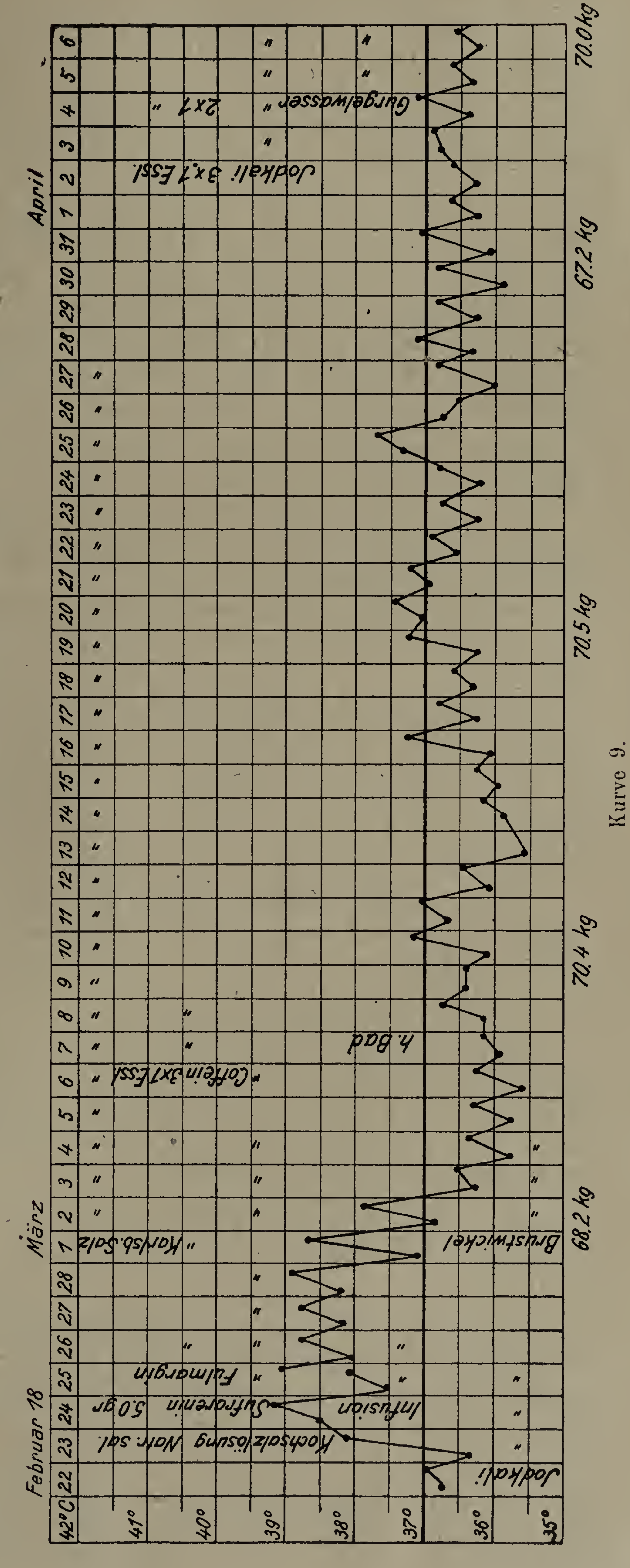
9. 3. Leberdämpfung am Rippenrand, nicht fühlbar.

15. 3. Urin frei von Eiweiss, Gallenfarbstoff +.

18. 3. Wohlbefinden. Gelbsucht vorhanden. Leber druckempfindlich, 2 Querfinger unterm Rippenbogen. Urin frei von Eiweiss.

27. 3. Gelbsucht verschwunden.

Eine Nachuntersuchung ergab: Beginnende Tabes. (Lanzinierende Schmerzen, Gürtelgefühl, Pupillenstarre, schwache Patellarreflexe, kaum auslösbare Achillessehnenreflexe, Romberg +, Sensibilitätsstörung an der Mammilla.) Aorta o. B. Leber, Milz o. B. Urin frei.



Kurve 9.

Zusammenfassung: Ein 37jähriger Schweizer, früher an Gelenkrheumatismus leidend. Syphilis erworben 1904. Bis 1910 ständig behandelt, augenscheinlich auch mit Salvarsan. Am 21. 10. 1917 mit positivem Wassermann, Zeichen beginnender Tabes (zerebrospinale Lues?) antiluetisch behandelt. Bekam im ganzen 4,05 Neosalvarsan, letzte Spritze am 14. 12. 1917. Erkrankt mit Fieber am 23. 2. 1918, gleichzeitig Ikterus. Hat sich schon am 17. 2. 1918 schlecht gefühlt, hatte Durchfall, klagt an diesem Tage über leichte Benommenheit, bleibt aber bei klarer Besinnung. Die Gelbsucht nimmt zu, Leber wird vergrössert. Es treten minimale Spuren von Eiweiss auf, mikroskopisch keine schweren Nierenreizungen. Fiebert bis 2. 3. 1918, kein Nachfieber wie bei Weil'scher Krankheit (vergl. Kurve 9). Ikterus verschwindet am 27. 3. 1918. Leber 1 Querfinger unterm Rippenbogen. In bezug auf die Leber Heilung. Nervensystem vergl. oben. Wassermann nach Ablauf der Gelbsucht stark positiv.

Fall 8. Pionier Michael He., vom E./3. Pionier-Batl., 31 Jahre alt, Müller. Familiär und hereditär nichts bekannt. War als Psychopath und wegen Alkoholismus früher in Lazarettbehandlung.

Syphilis erworben Mitte September 1917 in Ingolstadt. Machte vom 28. 9. 1917 ab wegen Ulcus durum (Wassermann ++++) eine Hg.-Salvarsan-Kur am Brückenkopf durch.

Bekam: 28. 9. 0,3 Neosalvarsan. 30. 9. 0,1 Hg. sal. 5. 10. 0,1 Hg. sal. 6. 10. 0,3 Neosalvarsan. 9. 10. 0,1 Hg. sal. 13. 10. 0,1 Hg. sal. 16. 10. 0,6 Neosalvarsan. 17. 10. 0,1 Hg. sal. 20. 10. 0,1 Hg. sal. 23. 10. 0,6 Neosalvarsan. 24. 10. 0,1 Hg. sal. 28. 10. 0,1 Hg. sal. 1. 11. 0,1 Hg. sal. 2. 11. 0,6 Neosalvarsan. 5. 11. 0,1 Hg. sal. 9. 11. 0,1 Hg. sal. 10. 11. 0,6 Neosalvarsan. 13. 11. 0,1 Hg. sal. 23. 11. 0,6 Neosalvarsan.

26. 11. Wassermann positiv. Kur beendet.

Erneute Aufnahme im Brückenkopf am 15. 1. 1918 (ohne manifeste Zeichen von Syphilis, wesentlicher körperlicher Befund nicht vermerkt).

30. 1. 0,1 Hg. sal.

4. 2. 0,1 Hg. sal. Urin frei.

Seit 8. 2. leichte Gelbsucht eingetreten.

14. 2. Durchfall. An diesem Tage im Res.-Laz. Ingolstadt I, Station BI, aufgenommen (Dr. Kaufmann). Befund dortselbst: 1,72 gross, gut ernährt, fieberfrei. Ikterus. Nervensystem org. o. B. Belegte Zunge. Lunge, Herz o. B. Leberrand am Rippenbogen, nicht druckempfindlich, Milz o. B. Urin eiweissfrei, enthält Gallenfarbstoff, Leuzin und Tyrosin nicht gefunden.

17. 2. Klagt über Schwindelgefühl, Schmerzen in den Knochen der Unterschenkel. Andauernd fieberfrei. Leber unverändert.

7. 3. Andauernd fieberfrei. Urin stets frei. Gelbsucht geschwunden. Nach Oberhaus verlegt.

Zusammenfassung: Ein 31jähriger Müller erwirbt Syphilis September 1917 im Inlande, macht ab 24. 9. 1917 wegen Ulcus durum bei positivem Wassermann eine gemischte antiluetische Kur durch, bekommt im ganzen 3,6 Neosalvarsan, letzte Spritze am 23. 11. 1917, daneben 14mal 0,1 Hg. sal. Bekommt am 8. 2. 1918 Gelbsucht, verschwindet am 7. 3. 1918. Wassermann war am 26. 11. 1917 noch positiv, später nicht gemacht. Ausgang in Heilung (stets fieberfrei).

Aus den ausführlich mitgeteilten Krankengeschichten der Gestorbenen ergibt sich folgendes:

13 Soldaten, sämtlich Luetiker, haben im Herbst 1917/Winter 1918 in demselben Lazarett eine antiluetische Kur mit Neosalvarsan und Hg. durchgemacht.

Die Familienanamnese des Erkrankten ist belanglos. Nur bei Op. lag kongenitale Syphilis vor, der Vater von S. soll an Rückenmarkleiden gestorben sein. Ma. war mit Tuberkulose belastet. Die Erkrankten stehen im besten Alter. Der Jüngste ist 20 Jahre, der Aelteste 45 Jahre alt. Einer der Gestorbenen hatte Ikterus bereits vor der antiluetischen Behandlung, die antiluetische Kur traf also auf eine schon kranke Leber. (Sch.)

Fr. war nach den vorliegenden Krankenblättern früher magenkrank. Unmittelbar nach der antiluetischen Kur suchte er wegen vermehrter Magenschmerzen das Lazarett auf, daselbst wurde Hyperazidität festgestellt, Leber o. B. Kn. hatte früher (vgl. Krankengeschichte) einen nicht erheblichen, nicht infektiösen Darmkatarrh durchgemacht; Hf. hatte vor 2 Jahren Magenbeschwerden, angeblich auch Blutbrechen. Bei Gu. zeigte die Sektion das Bestehen einer alten Cholezystitis.

Bis auf die Syphilis waren die Verstorbenen nie ernstlich krank gewesen. Gu. war Tabiker. Arbeit mit Giften, die zur akuten gelben Leberatrophie führen können, war bei keinem vorangegangen. In der Tabelle ist die Zeit der Ansteckung mit Syphilis, der Ort der Ansteckung (ob Inland oder Ausland), soweit bekannt, vermerkt. Sieben Fälle machten die erste antiluetische Kur durch nämlich: Sch., Fr., M., Hr., Ma., Op.

Sechs andere Fälle nämlich, Kn., S., Hf., St., Gu. und La., hatten schon früher kombinierte Hg.- und Salvarsankuren gut vertragen.

Die umstehende Tabelle 1 soll über Zeit und Ort der Ansteckung, Gesamtmenge des Salvarsans, Zeitpunkt der letzten Salvarsaneinspritzung, Ausfall der Wassermann'schen Reaktion, beginnender Erkrankung und Tod zusammenfassend Aufschluss geben.

Das Krankheitsbild der Gestorbenen ist ein einheitliches. Die Krankheit beginnt plötzlich aus voller Gesundheit. Schüttelfrost ist in drei Fällen angegeben. Einer der Fälle (Gs.) hat bis zum Tage der Lazarettaufnahme, der auch Todestag war, Dienst gemacht.

Die Krankheit beginnt mit schwerem Krankheitsgefühl, Schwindel, Erbrechen, meist Blutbrechen, über Wadenschmerzen wurde nie geklagt.

Es besteht Fieber (vgl. Kurven), das nach 2—3 Tagen in den Fällen, die dies erlebten, kritisch zur Norm abfällt. In einigen Fällen trat nie Fieber auf (St., Kn., Hf., Gs.).

Der Ikterus tritt gleichzeitig mit der schweren Erkrankung auf, war bei Lazarettaufnahme meist vorhanden. Nur bei Sch. war Ikterus schon vor der Krankheit vorhanden gewesen.

Tabelle 1, Gestorbene.

Nummer	Name und Alter	Lues erworben wann? wo?	Frühere antil. Kuren mit?	Wassermann vor letzter antil. Kur	Dauer der letzten antiluetischen Behandlung	Wassermann nach antil. Kur	Gesamtmenge d. Neosalvars.	Letzte Neosalvarsanspritze am:	Letzte Anwesenheit im Brückenkopf vor Leberatrophie	Beginn der Erkrankung an Leberatrophie	Tod
1	Sch. 40 Jahre	unbekannt	nein	2 mal gemacht stets +++	20. 10. 1917 bis 4. 12. 1917	negativ am 9. 12. 1917	3,45	30. 11. 1917	10. 12. 1917	24. 12. 1917	27. 12. 1917
2	Kn. 26 Jahre	Lues 1911 Inland	ja Salvarsankur	positiv	27. 9. 1917 bis 29. 12. 1917 Kur unbeendet	positiv	3,45	23. 11. 1917	29. 12. 1917	1. 1. 1918	6. 1. 1918
3	S. 20 Jahre	Anfang August 1916 Lues in Nürnberg	ja. Hg und Neosalvarsan	positiv	20. 10. 1917 bis 27. 11. 1917	negativ	2,25	23. 11. 1917	27. 11. 1917	5. 1. 1918	12. 1. 1918
4	Gu 45 Jahre	1894 Inland	ja Näheres unbek.	positiv	8. 10. 1917 bis 5. 1. 1918	Kur nicht abgeschl. Wasser n. wiederholt	1,65	14. 11. 1917	19. 1. 1918	19. 1. 1918	24. 1. 1918
5	St. 42 Jahre	unbekannt	ja. Wie u. wann unbekannt	stark positiv	2. 11. 1917 bis 3. 1. 1918	nicht gemacht	4,05	14. 12. 1917	3. 1. 1918	24. 1. 1918	25. 1. 1918
6	Hf. 34 Jahre	Mai 1915 wo? unbekannt	ja. Hg und Neosalvarsan	positiv	5. 11. 1917 bis 23. 11. 1917 (?)	nicht gemacht	1,65	23. 11. 1917	23. 11. 1917	26. 1. 1918	7. 2. 1918
7	Fr. 41 Jahre	September 1917 in Russland	nein	schwach positiv	8. 10. 1917 bis 21. 12. 1917	negativ	3,6	21. 12. 1917	24. 12. 1917	3. 2. 1918	11. 2. 1918
8	M. 38 Jahre	Anfang Oktober 1917	nein	negativ	23. 11. 1917 bis 29. 1. 1918	gegen Ende d. Kur schwach positiv gew.	1,65	7. 12. 1917	8. 2. 1918	7. 2. 1918	12. 2. 1918
9	Hr. 32 Jahre	Anfang Oktober 1917 im Inlande	nein	schwach positiv	5. 11. 1917 bis 31. 1. 1918	negativ	3,45	21. 12. 1917	13. 2. 1918	12. 2. 1918	17. 2. 1918
10	Gr. 39 Jahre	nicht angegeben	nein	nicht vermerkt	20. 10. 1917 bis 17. 12. 1917	gegen Ende d. Kur stark positiv	4,05	30. 11. 1917	17. 12. 1917	15. 2. 1918	15. 2. 1918
11	Op. 19 Jahre	hereditäre Lues	nichts vermerkt	negativ	21. 11. 1917 bis 11. 2. 1918	negativ	1,65	11. 12. 1917	14. 2. 1918	28. 2. 1918	4. 3. 1918
12	La. 27 Jahre	November 1916 wo unbekannt	Hg und Neosalvarsan	stark positiv	21. 11. 1917 bis 8. 2. 1918	Spur positiv	2,85	21. 12. 1917	8. 2. 1918	22. 2. 1918	24. 2. 1918
13	Ma. 39 Jahre	Oktober 1917 Inland	nein	nicht vermerkt	27. 11. 1917 bis 12. 2. 1918	nicht vermerkt	1,65	11. 12. 1917	12. 2. 1918	3. 3. 1918	9. 3. 1918

In einem Falle (Op.) ist ein flüchtiges, scharlachähnliches Erythem vermerkt. Ein Teil der Fälle zeigte starke zyanotische Verfärbung der Lippen, Finger und Zehen. Hautblutungen sind vermerkt bei Ma. Nasenbluten kam vor. Von Seiten der Hals- und Brustorgane nichts Charakteristisches. Der Puls war am Beginn der Erkrankung meist relativ verlangsamt, jedoch nicht in allen Fällen. Wie erwähnt, erbrachen die meisten Fälle Blut. Nahrungsaufnahme wurde verweigert. Durchfall war nicht vorhanden. Der Stuhlgang war in einigen Fällen acholisch, in andern von normaler Farbe. Bakteriologische Untersuchung usw. ergab negatives Resultat.

Die Leber ist in den Fällen, die schnell zum Exitus kamen, sofort als klein vermerkt worden. In den sich etwas länger hinziehenden Fällen wurde ein tägliches Kleinerwerden der zunächst vergrösserten Leber beobachtet. Milzschwellung fehlte meist (vgl. auch die Milzgrösse bei der Sektion).

Der Harn enthielt mehr oder minder viel Gallenfarbstoff, meist Eiweiss in geringen Mengen. Mikroskopisch hyaline und granulierte Zylinder, ikterisch verfärbt, in einigen Fällen auch rote Blutkörperchen. Im nativen Urin liess sich Leuzin und Tyrosin nicht nachweisen. Stabsapotheker Dr. Fleischmann verdanken wir die chemische Untersuchung des Urins auf Leuzin und Tyrosin. Diese wurde elf mal vorgenommen bei S., R., Gu., St., Hf., Kr., Fr., M., Ml., He., Ma., Op. (die Aufzählung enthält auch die später zu besprechenden Fälle, die am Leben blieben).

Es fand sich Leuzin und Tyrosin im Harn vier mal bei S., St., Hf., Op.

Bei S. gelang es in dem intra vitam entnommenen Venenblute Leuzin und Tyrosin nachzuweisen.

Die bakteriologische Untersuchung (Prof. Dr. Süpfle) erstreckte sich auf Untersuchung des Stuhlgangs und Urins auf Typhus, Paratyphus, des Stuhlgangs auf Ruhr, stets mit negativem Resultat. Auch Blutuntersuchung in Galleröhrchen auf Typhus usw. in einigen Fällen vorgenommen, ergab negativen Befund.

Untersuchung von Blut und Harn (Tierversuch) auf Weil'sche Krankheit wurde in keinem Falle vorgenommen.

Nervensystem: Bei einem Teil der Fälle trat sofort mit den ersten Krankheitszeichen Benommenheit ein. Zeitweise bestanden starke Erregungszustände. Im Verlauf der Krankheit wurden sämtliche Patienten benommen. Die Pupillen waren meist weit, reagierten schlecht. Von Seiten der anderen Reflexe nichts Bemerkenswertes, nie Babinsky.

Der Tod trat, durch keine Therapie beinflusst (erneute Salvarsantherapie nach Eintritt der Erkrankung war nie angewendet worden), meist sehr schnell ein.

Ausser den Verstorbenen erkrankten acht andere Soldaten unter ähnlichen Erscheinungen. Ihre Krankengeschichten sind bereits oben

mitgeteilt. Auch sie waren sämtlich Luetiker, sämtlich ebenso wie die Gestorbenen mit Hg. und Salvarsan im Brückenkopf behandelt worden. Es ist selbstverständlich, dass die Krankheitsfälle der Gestorbenen und der mit dem Leben Davongekommenen einheitlich aufzufassen sind (Einheitlichkeit der Vorgeschichte in bezug auf Zeit, Ort, vorangegangene Krankheit, vorangegangene Behandlung). Das Krankheitsbild der Durchgekommenen weicht jedoch in einigen Einzelheiten, denen aber eine prinzipielle Bedeutung nicht zukommt, von dem der Gestorbenen ab und zwar in Folgendem:

Tabelle 2. Ikterusfälle.

Nummer	Name und Alter	Lues erworben wann? wo?	Frühere antiluetische Kuren mit?	Wassermann vor letzter antiluetischer Kur	Dauer der letzten antiluetischen Behandlung	Wassermann nach antiluet. Kur	Gesamtmenge des Neosalv.	Letzte Neosalvarsanspritze am:	Letzt. Aufenthalt im Brückenkopf	Beginn der Erkrankung an Ikterus
1	K. 34 J.	unbekannt	ja. Näheres unbekannt	positiv	25. 9. 1917 bis?	nicht bekannt	2,7	21. 11. 1917	31. 12. 1917	31. 12. 1917
2	R. 32 J.	Februar 1917 Belgien	Hg. u. Salv.-Kur	nicht gemacht	28. 10. 1917 bis 22. 11. 1917	negativ	3,45	14. 12. 1917	21. 1. 1918	21. 1. 1918
3	Kr. 26 J.	Septbr. 1917 Inland	nein	schwach positiv	25. 9. 1917 bis 13. 11. 1917	negativ	3,0	10. 11. 1917	21. 11. 1917	21. 2. 1918
4	Gn. 40 J.	1906 Inland	ja. 2 Kur. mit Hg., eine Salv. + Hg.-Kur	stark positiv	5. 11. 1917 bis 19. 1. 1918	positiv	3,45	5. 11. 1917	20. 1. 1918	9. 2. 1918
5	Me. 27 J.	August 1917 Inland	nein	Spirochäten nachgewiesen. Wassermann nicht gemacht	1. 11. 1917 bis 19. 1. 1918	schwach positiv	3,0	11. 12. 1917	29. 1. 1918	5. 2. 1918
6	D. 26 J.	Februar 1917 Inland	ja. Hg.-Kur. Salv. augenscheinlich nicht	stark positiv	3. 11. 1917 bis 5. 1. 1918 Kur nicht beendet	positiv	3,15	5. 1. 1918	29. 1. 1918	21. 2. 1918
7	F. 37 J.	August 1904 Inland	ja. Verschiedene Kuren, ob Salvarsan nicht vermerkt	positiv	1. 11. 1917 bis 22. 12. 1917	negativ	4,05	14. 12. 1917	7. 2. 1918	17. 2. 1918
8	He. 31 J.	Septbr. 1917 Inland	nein	stark positiv	28. 9. 1917 bis 23. 11. 1917	positiv	3,6	23. 11. 1917	10 2. 1918	8. 2. 1918

Einige der Fälle hatten schon während der antisyphilitischen Kur über Müdigkeit und Schwäche geklagt.

Die Erkrankung trat von vornherein nicht so plötzlich und nicht in der Schwere auf, wie bei den Gestorbenen. Ein Teil der Fälle (Ki., R., Kr., H. und D.) fieberten überhaupt nicht. Bei den anderen trat ohne Schüttelfrost schneller Temperaturanstieg ein (die Fieberkurven sind beigegeben). Die Klagen der Patienten mit eintretendem Fieber waren Appetitmangel, Druckgefühl in der Magengegend, Brechreiz. Von Seiten

des Nervensystems waren die Erscheinungen erheblich geringer als bei den Gestorbenen oder fehlten ganz. Benommenheit und Erregungszustände hatte keiner der Patienten. Nur Fu. war einen Tag leicht benommen. Schmerzen in der Wadenmuskulatur sind bei Fu. angegeben, gleichzeitig mit anderen neuralgischen Schmerzen. (Tabes incipiens oder zerebrale Lues.) Nasenbluten hatte Fu.

Die Brustorgane waren ohne wesentliche Besonderheiten. Die Leber ist bei Eintritt des Ikterus in den meisten Fällen noch nicht vergrössert, wird im weiteren Verlaufe meist vergrössert, geht mit Eintritt der Genesung in der Grösse wieder zurück. Bei En. und He. ist Leberschwellung niemals deutlich nachweisbar geworden. Die Milz ist in keinem der Fälle als vergrössert nachweisbar gewesen. Erbrechen trat bei keinem auf, Brechreiz bei En. Durchfälle wurden beobachtet bei Fu., bei den anderen geformter Stuhlgang. Lehmfarben war der Stuhlgang bei En., D., M., H. Der Urin enthielt in allen Fällen Gallenfarbstoff; Urin war und blieb eiweissfrei bei R., En., M. und K., zeigte in den anderen Fällen Spuren von Eiweiss, mikroskopisch vereinzelt rote Blutkörperchen, vereinzelt gallig gefärbte hyaline Zylinder. Mit Eintritt der Heilung verschwanden auch die Eiweissspuren. Leuzin und Tyrosin wurden chemisch bei keinem der am Leben gebliebenen nachgewiesen. Starke Nierenentzündung wurde nie bemerkt.

Ueber den Ausfall der Wassermann'schen Reaktion vgl. Tabelle. Der nach Ablauf des Ikterus erneut vorgenommene Wassermann ergab stark positives Resultat bei En., Kr. bei schwach positiv, Fu. stark positiv, bei R. blieb er negativ.

Das Krankheitsbild der Gestorbenen ist, wie aus der Schilderung hervorgeht, ein einheitliches, entspricht dem der akuten gelben Leberatrophie.

Differentialdiagnostisch käme eigentlich nur die Weil'sche Krankheit in Frage. Diese Differentialdiagnose eingehender zu besprechen, erscheint notwendig. Die Aehnlichkeit zwischen akuter gelber Leberatrophie und Weil'scher Krankheit ist klinisch und selbst pathologisch-anatomisch eine weitgehende und es kann nicht verkannt werden, dass zwar nicht die Gestorbenen, wohl aber die am Leben gebliebenen Fälle an das Weil'sche Krankheitsbild erinnern. Wie erwähnt, ist leider nirgends bakteriologisch nach dem Erreger der Weil'schen Krankheit gesucht worden.

Weil selbst hat das nach ihm benannte Krankheitsbild beschrieben: als eine eigentümliche, mit Milztumor, Nephritis, einhergehende Infektionskrankheit. Diesem Krankheitsbild gleichen unsere Fälle nicht, weder die am Leben Gebliebenen, noch gar die Gestorbenen. Es muss jedoch betont werden, dass die Klinik der Weil'schen Krankheit von Hecker und Otto, neuerdings auch von Klieneberger (Berl. klin. Wochenschr. Nr. 18/2) anders dargestellt wird wie von ihrem Entdecker (vgl. auch Hochheim, Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1918, Nr. 5). Hecker

und Otto (Veröffentl. d. Mil. San. W. 1911, Bd. 46) behauptet, dass bei einer Epidemie von Weil die typischen Krankheitsbilder der Weil'schen Krankheit nur auf der Höhe der Epidemie vorkommen, dass die ersten Fälle einer Epidemie und die letzten wie bei anderen Infektionskrankheiten bei weitem nicht alle Zeichen der ausgeprägten Krankheit zeigen und so nur klinisch erst diagnostizierbar sind, wenn im weiteren Verlaufe einer Epidemie die typischen Krankheitsbilder auftreten. Ist die Möglichkeit vorhanden, dass in unseren Fällen Weil'sche Krankheit vorgelegen hat? Folgt man der Darstellung von Hecker und Otto, so könnten Zweifel entstehen, aber, und dieser Gegengrund scheint uns durchschlagend, wir hätten dann eine Epidemie von lauter atypischen Fällen von Weil'scher Krankheit vor uns, bei der nicht ein einziger Fall, voll ausgebildet, dem Bilde der Weil'schen Krankheit entspricht.

Besprechen wir den Unterschied zwischen Weil'scher Krankheit und unseren Fällen an der Hand der einzelnen Krankheitserscheinungen.

Die Klagen über Wadenschmerzen bei Weil'scher Krankheit gelten als besonders charakteristisch. In unseren Fällen sind sie nur bei Fu. bemerkt. Gleichzeitig aber mit neuralgischen Schmerzen im übrigen Körper. Wie bereits oben erwähnt, handelte es sich um lanzinierende Schmerzen.

Das Fieber kann bei Weil'scher Krankheit nach Hecker und Otto, auch Klieneberger, fehlen. Meist ist es vorhanden, besteht in 6 bis 7 tägigem Fieber, das lytisch zur Norm abzufallen pflegt. Nachfieber ist besonders charakteristisch.

Die Fieberkurven unserer Gestorbenen zeigen einen ganz anderen Fiebertyp, nämlich den der akuten gelben Leberatrophie, wenige Tage hohes Fieber mit Temperaturabfall unter die Norm. Einige der Erkrankten und Gestorbenen (10 Fälle) fieberten gar nicht. Die Fiebernden zeigten keine Weil-Kurve, hatten kein charakteristisches Nachfieber.

Der Ikterus tritt bei Weil erst nach einigen Fiebertagen auf. Bei den Gestorbenen war der Ikterus gleichzeitig mit der schweren Erkrankung eingetreten.

Bei den mit dem Leben Davongekommenen ging allerdings das Fieber der Gelbsucht voran.

Der durchgreifendste Unterschied liegt unseres Erachtens im Leberbefunde. Die Leber ist bei Weil'scher Krankheit in der Grösse nicht wesentlich verändert, verkleinert sich nicht mit Fortschreiten der Krankheit. Eine solche Volumensabnahme, wie wir sie (vgl. Sektionen) fanden, ist bei Weil nie beobachtet worden.

Die Milzschwellung ist für Weil nicht charakteristisch genug, um differentialdiagnostisch verwertet werden zu können. Leuzin und Tyrosin ist bei Weil'scher Krankheit bisher nie nachgewiesen worden, auch nicht bei tödlich Erkrankten. In unseren Fällen wurde bei den Gestorbenen 5 mal Leuzin und Tyrosin im Harn nachgewiesen, untersucht war in

12 Fällen (die am Leben Gebliebenen mitgerechnet) hierauf worden. Sodann scheinen uns epidemiologische Gründe dagegen zu sprechen, dass Weil'sche Krankheit vorgelegen hat. Die Mortalität bei Weil wird mit 13 pCt. angenommen. Bei uns erkrankten 21, starben 13. Nur die Annahme, dass in unseren Fällen die Weil'sche Krankheit deshalb so schwer aufgetreten sei, weil sie in einem Syphilitikerlazarett ausbrach und dort bereits geschädigte Leber vorgefunden hat, könnte die übergrosse Mortalität erklären.

Auch diese Annahme erscheint nicht stichhaltig. Es wäre völlig unerklärlich, weshalb die Weil'sche Krankheit nur die Syphilitiker befallen haben soll. Im Lazarett Brückenkopf waren zur selben Zeit untergebracht 110 Syphilitiker (sie wurden sämtlich mit Hg. und Salvarsan behandelt), sodann 215 Hautkranke und Gonorrhoiker.

Von diesen letzteren ist keiner an einer Krankheit erkrankt, die nur im Entferntesten auf Weil verdächtig gewesen wäre. Akute gelbe Leberatrophie kam ausser bei den Genannten weder im Brückenkopf-Lazarett noch in den sonstigen Lazaretten Ingolstadts vor. Eine Ikterus-Epidemie hat nie bestanden, weder beim Militär, noch bei der Zivilbevölkerung.

Nun könnte man annehmen, dass sich der Infektionsherd von Weil nur auf der Syphilitiker-Abteilung im Reservelazarett Brückenkopf befunden hätte und deshalb die Kranken anderer Abteilungen des Lazaretts Brückenkopf nicht anstecken konnte. Auch diese Annahme ist hinfällig, denn die Hautkranken und Gonorrhoiker im Lazarett Brückenkopf sind keineswegs infektionssicher von den Syphilitikern abgetrennt, zumal infektionssicher gegenüber einer Krankheit, deren Uebertragung nach allgemeiner Annahme durch Insektenstich vermittelt wird. Auch die Inkubationszeit stimmt nicht für Weil (sie beträgt, soweit bekannt, 3 Wochen, vgl. Krummbein und Frieling, Deutsche med. Wochenschr., 1916).

Verschiedene unserer Erkrankten und Gestorbenen hatten erheblich länger als 3 Wochen das Reservelazarett Brückenkopf nicht mehr betreten gehabt, als die ersten Krankheitszeichen bei ihnen einsetzten. (Vgl. Tabelle.)

Aus diesen klinischen und epidemiologischen Gründen kommt unseres Erachtens Weil'sche Krankheit differentialdiagnostisch nicht in Betracht.

Gestattet der anatomische Befund in unseren Fällen mit Sicherheit die Diagnose akute gelbe Leberatrophie zu stellen, andere Erkrankungen (Weil) auszuschliessen?

Die pathologisch-anatomischen Befunde sind bei den einzelnen Krankengeschichten mitgeteilt. Die Diagnose lautete stets auf akute gelbe Leberatrophie.

Die Sektion wurde zwar nicht in allen Fällen fachärztlich gemacht, die mikroskopische Untersuchung jedoch erfolgte in allen Fällen fachärztlich. Das makroskopische Aussehen der Leber (auf der Durchschnitts-

fläche) entsprach nicht in allen Fällen dem typischen Bilde der akuten gelben Leberatrophie. Das mikroskopische Bild war stets charakteristisch. Eine solche Volumensabnahme der Leber wie in unseren Fällen gibt es ferner nur bei akuter gelber Leberatrophie. (Beitzke, Berliner klin. Wochenschrift, 1916, Nr. 18, Pick, Berliner klin. Wochenschr., 1917, Nr. 19 u. 20.

Ein Verdacht auf Weil ist auf Grundlage des anatomischen Bildes von den Obduzenten nie ausgesprochen worden. Die Untersuchung der Leber auf Spirochäten (Syphilis, Weil) ergab stets ein negatives Resultat. Die Wadenmuskulatur, die bei Weil Degeneration zeigt, wurde in einem Falle (St.) hierauf untersucht, mit völlig negativem Resultat. So ist die Diagnose akute gelbe Leberatrophie auch anatomisch gesichert. Jedoch war anatomisch, wie wohl nicht anders zu erwarten, nicht zu entscheiden, welches die Ursache der vorliegenden akuten gelben Leberatrophie war.

Hiermit kommen wir zu der wichtigsten Frage: Welches ist die Ursache der Erkrankung, der akuten gelben Leberatrophie bei den Gestorbenen, des mit Ikterus einhergehenden Krankheitsbildes bei der am Leben Gebliebenen?

Wir haben oben auseinandergesetzt, dass die gestorbenen wie die am Leben gebliebenen Fälle ätiologisch eine Einheit bilden. Dieselbe Ursache hat nur eine verschieden starke Reaktion hervorgerufen. Mit Besprechung der Aetiologie der Todesfälle an akuter gelber Leberatrophie erörtern wir auch gleichzeitig unseres Erachtens die Aetiologie der Ikterusfälle.

Als Ursache der akuten gelben Leberatrophie wird angegeben:

1. Gravidität.
2. Vergiftung durch Phosphor, schwere Alkoholintoxikation, Chloroform, Theazylon[1]), sodann auch Salvarsan.
3. Das Vorangehen von schweren Infektionskrankheiten z. B. Typhus, Rekurrens, Weil'sche Krankheit u. a., sodann Syphilis. Die Aetiologie der akuten gelben Leberatrophie ist demnach keine einheitliche. Bakterielle und chemische Gifte rufen dieselben anatomischen Veränderungen hervor.

1) Ceelen hat (Berliner klin. Wochenschr., 1918, Nr. 8) 4 Fälle von akuter, gelber Leberatrophie seziert und auf Theazylon-Gebrauch zurückgeführt. Drei dieser Fälle betrafen sicher Luetiker. Auf eine Anfrage, ob bei diesen Patienten Salvarsanschädigungen vorgelegen hätten, hatte Prof. Dr. Ceelen die Liebenswürdigkeit zu antworten, dass es ihm zur Zeit nicht möglich sei, die weiter zurückliegende Vorgeschichte der Fälle zu klären. Die Feststellung, ob Salvarsanbehandlung vorangegangen sei, wäre ausserordentlich wichtig. Es erscheint uns sehr wohl möglich, dass in diesen Fällen gar nicht das bisher als harmlos befundene Theazylon die Schuld einer Entstehung der akuten gelben Leberatrophie trägt, sondern ähnlich wie in unseren Fällen eine längere Zeit zurückliegende Salvarsanbehandlung. Ohne Kenntnis, dass eine längere Zeit zurückliegende Neo-Salvarsanbehandluug zur akuten gelben Leberatrophie führen kann, kann die Angabe der Neosalvarsanbehandlung sehr leicht in der Anamnese übersehen werden.

Curschmann veröffentlichte sogar einen Fall von akuter gelber Leberatraphie bei einem Kinde im Anschluss an einen Unfall.

Welche Ursache käme für unsere Fälle in Frage?

Vergiftungen sind auszuschliessen, gewerbliche Arbeit mit Giften hat nicht stattgefunden. Auf die Rolle des Salvarsans kommen wir später zurück.

Syphilis spielt von allen Infektionskrankheiten in der Aetiologie der akuten gelben Leberatrophie die grösste, allgemein anerkannte Rolle. Schon 1898 konnte P. Fr. Richter (Charité-Annalen, 1898) 41 Fälle von akuter gelber Leberatrophie anführen, bei denen Syphilis als Ursache angenommen werden musste. Und die Zahl dieser Fälle hat sich seitdem erheblich vermehrt. Michael[1]) hat in einer zusammenfassenden Darstellung meines Erachtens überzeugend nachgewiesen, dass die unbehandelte Syphilis zum Icterus syphiliticus praecox häufig führt. Als Ursache dieses Ikterus sieht er eine toxische parenchymatöse Hepatitis an, hervorgerufen durch Syphilistoxine. In 10 pCt. der Fälle des Icterus syphiliticus praecox gehe dieser in die akute gelbe Leberatrophie über.

Sind unsere Fälle, die ja alle Syphilitiker betrafen, durch die Syphilis allein erklärbar?

In ihrer Häufung, in dem Auftreten innerhalb einer bestimmten Zeitspanne, nur an demselben Ort, also in der Auswahl der Erkrankten liegt das Unerklärliche. Weder Organdisposition, die wir nur bei Sch., vielleicht auch bei O. und G. annehmen können, noch eine besondere Infektiosität des syphilitischen Virus erklärt unsere Fälle. Denn die Krankheit war in den verschiedensten Orten, meist im Inlande, und zu den verschiedensten Zeiten erworben worden. Es sei auch hervorgehoben, dass bei einem Teil der Fälle (vgl. die Tabellen) der letzte Wassermann (vor Eintritt der Lebererkrankung) negativ war.

Um die Häufung der Erkrankungen zu verstehen, müssen wir neben der Syphilis nach anderen Ursachen suchen.

Die Behandlung der Syphilis mit Hg. ist nicht zu beschuldigen. Die Unschädlichkeit des Hg in dieser Richtung steht längst fest. Dies hat schon Lebert 1854 bewiesen und auch die späteren Veröffentlichungen betonen die Ungefährlichkeit, ja Nützlichkeit des Hg bei Icterus syphiliticus und dessen Folgezuständen. Die Menge und Art des verwendeten Hg ist in jedem Fall genau angegeben.

Nicht so sicher anerkannt ist die Unschädlichkeit des Salvarsans und Neo-Salvarsans bezüglich der Leberschädigungen. (Ikterus, akute gelbe Leberatrophie). Namentlich in den Kriegsjahren haben sich die Stimmen gemehrt, die dem Salvarsan (und den anderen Salvarsanpräparaten) einen mehr oder minder hochbemessenen Anteil an der Entstehung des Ikterus und der akuten gelben Leberatrophie zusprechen. Eine Zusammenstellung der Literatur gibt die Arbeit von Pulvermacher „Zur

---

1) Archiv f. Derm. und Syph. 1914. H. 3.

Frage des Spätikterus nach Salvarsan"[1]), auf die ich, um Wiederholungen bezügl. der Literatur zu vermeiden, verweise. Eine solche Häufung von Todesfällen, wie wir sie sahen, ist meines Wissens jedoch noch nie beobachtet worden.

Pulvermacher verwertet in seiner Arbeit 7 eigene Fälle von Ikterus, in denen etwa 6—20 Wochen nach intravenöser Einspritzung von konzentriertem Salvarsan Ikterus auftrat. Er verwertet ferner die Fälle, die Rehder und Beckmann-Kiel („Ueber Spätikterus nach Lues bei Salvarsan und Quecksilber") veröffentlichten. Diese Autoren sahen im Jahre 1916 in 20 Fällen 1—5 Monate nach Salvarsankur schweren Ikterus auftreten. Unter Berücksichtigung der Literatur kommt Pulvermacher zu folgenden Schlüssen: „Dass der Spätikterus nach Salvarsan nicht im einseitigen Sinne als von diesem verursacht aufzufassen sei, sondern dass die Häufung in seinem jetzigen Auftreten durch besondere zeitliche, örtliche und individuelle Verhältnisse mitbedingt sei, wobei der Salvarsanfaktor bei den komplexen Ursachen des Ikterus als das prädisponierende Moment mitwirken kann."

Eine Mitbeteiligung des Salvarsans an der Entstehung der Erkrankung ist uns ebenso sicher wie Pulvermacher, auch deshalb, weil nach Aussetzen der Salvarsanbehandlung (5. 1. 18.) kein mit Hg allein behandelter Syphilitiker mehr unter Zeichen der Leberschädigung erkrankt ist.

Folgende Gründe könnten in unseren Fällen gegen die Mitbeteiligung des Salvarsans angeführt werden:

In 2 Fällen (Gs. und St.) wurde die ganze Leber auf Arsen untersucht. (Die Untersuchung bei Gs. machte Stabsapotheker Dr. Fleischmann, bei St. die Mil. Akademie, München.) Arsen konnte nicht nachgewiesen werden.

In den Fällen En., M. Kr., (die am Leben blieben) wurde im Urin vergeblich nach Arsen gesucht (Stabsapotheker Dr. Fleischmann). Der negative Ausfall dieser chemischen Untersuchungen ist selbstverständlich nicht als sicherer Beweis gegen Neosalvarsanintoxikation zu bewerten. In unseren Fällen wie in den Fällen der anderen Autoren ist die Spätschädigung der Leber besonders schwer erklärlich. Wir konnten keinen Umstand ermitteln, dessen Hinzutreten die Giftwirkung des doch meist unschädlichen Neosalvarsans erklärt.

Im Reserve-Lazarett, Abteilung Brückenkopf, wurden in der Zeit vom Mai 1915 bis Januar 1918 etwa 650 Patienten genau wie die Erkrankten (zum grössten Teil ebenso wie die Erkrankten und Gestorbenen von Stabsarzt Dr. Föckler) behandelt und blieben völlig gesund. Des-

---

1) Dermat. Zeitschr. Bd. 24. H. 11.

2) Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 47.

3) Vgl. auch hierüber die unten wiedergegebene Ansicht von Prof. Dr. Hauser bezüglich des Falles Rei.

halb können wir auch in der Kombination Hg. + Neo-Salvarsan in den angegebenen Dosen keinen zureichenden Grund für die Entstehung und Häufung unserer Fälle finden. Könnte die Technik der Injektion schuld sein?

Die antiluetische Behandlung mit Salvarsan wurde von Stabsarzt Dr. Föckler vorgenommen. Die Dosen sind (vgl. Krankengeschichten und Tabelle) angegeben; sie waren hohe nach dem damaligen Stand der Wissenschaft die üblichen, bemerkenswert ist, dass die tödlich Erkrankten z. T. weniger Neo-Salvarsan erhalten hatten als leicht Erkrankte. Die Zeitabstände zwischen den angegebenen Injektionen waren die üblichen (vgl. Krankengeschichten). Die Injektionen waren in allen Fällen von Dr. Föckler selbst vorgenommen. Dr. Föckler gab folgende Einzelheiten über die Technik: Das von der Lazarett-Apotheke jeweils zur Salvarsanbehandlung gelieferte, frisch destillierte Wasser wurde vor dem Gebrauch nochmals in einem Glase gekocht. Sämtliche Gefässe, Spritzen, Nadeln wurden stets unmittelbar vor Gebrauch gekocht. Das Neo-Salvarsan wurde in einem frisch ausgekochten Porzellantiegel aufgelöst und sofort verwendet. Allerdings hat Dr. Föckler (nach seiner Angabe wurde dies stets auch von seinen Vorgängern so gehandhabt) Ampullen von 1,5 Neo-Salvarsan und 0,9 Neo-Salvarsan verwendet und mit dem Inhalt derselben Ampulle mehrere Patienten gespritzt (die grösste Anzahl waren 5 Patienten à 0,3 Neo-Salvarsan). Das Spritzen habe sich aber so rasch abgespielt, dass 5 Spritzen kürzeste Zeit beanspruchten, jedenfalls war in diesem Zeitraum eine Zersetzung des Neo-Salvarsans unmöglich. Bei der sicher festgestellten Schnelligkeit des Spritzens ist die Technik von Dr. F. nicht zu beschuldigen. Im übrigen zeigt ja auch das Vorkommen ähnlicher Erkrankungen in anderen Orten, dass die Technik des Dr. F.'s nicht schuld sein kann. Auch der später zu erwähnende Fall 14 (Tod des Feldhilfsarztes) schliesst durch seine Eigenart sicher jedes Verschulden Dr. F.'s aus. Gegen einen Fehler in der Technik spricht ferner folgender Umstand: An der Hand der Krankenblätter lässt sich feststellen, dass es keinen Neo-Salvarsan-Behandlungstag gibt, der allen Kranken gemeinsam war. Wäre also ein Fehler in der Technik vorgekommen, so müsste er wiederholt begangen worden sein, das ist doch sehr unwahrscheinlich. An eine Infektion durch den Vorgang des Spritzens können wir nicht glauben. Welcher Bazillus durch Injektion dem Körper einverleibt, könnte, ohne lokale Erscheinungen zu machen, bei ausserordentlich wechselnder Inkubationszeit zur akuten gelben Leberatrophie führen?

Selbstverständlich wäre die einfachste Erklärung die, dass eine bestimmte Salvarsansendung nicht in Ordnung war; Erhebungen hierüber wurden angestellt, waren ergebnislos. Wir müssen also hervorheben, dass ein Beweis für diese Annahme nicht vorhanden ist.

Aus den angeführten Gründen kommen wir zu dem Schluss, dass unverdorbenes Salvarsan auch in Kombination mit Hg. die Entstehung

unserer Fälle nicht erklären kann, ein technischer Fehler nicht vorlag. Ist in unseren Fällen zur Syphilis eine andere Infektionskrankheit hinzugetreten, als deren Folge die akute gelbe Leberatrophie gedeutet werden könnte? Es bestand wirklich im Spätherbst 1917, also zur Zeit, in der unsere Patienten ihre antiluetische Kur machten (siehe Tabelle) in Ingolstadt eine nicht schwere, aber ziemlich ausgedehnte Paratyphus B-Epidemie. Augenscheinlich, die Krankheit war explosiv aufgetreten, beruhte die Epidemie auf Nahrungsmittel-Infektion. Der Ort des Ausganges der Paratyphusinfektion hat sich nicht ermitteln lassen.

Die Epidemie hat selbstverständlich die Aufmerksamkeit der Aerzte, wie auch der Soldaten, besonders auf Darmkatarrh gerichtet. Jeder Darmkatarrh kam ins Lazarett, wurde bakteriologisch untersucht, wohl jeder darmkranke Soldat hat sich damals krank gemeldet. Aber gerade im Reserve-Lazarett Brückenkopf kam kein Fall von Paratyphus B vor. Ferner ist in allen unseren Fällen (siehe Krankengeschichten) Stuhlgang, Urin (z. T. auch Blut in Gallenröhrchen) auf Paratyphus und andere Infektionserreger untersucht worden; stets mit negativem Resultat.

Die Sektion der Verstorbenen ergab ebenfalls keinen Hinweis, dass eine Infektionserkrankung, Paratyphus, Ruhr usw. vorangegangen war.

Eine Infektionskrankheit als auslösendes Moment glauben wir demnach ausschliessen zu dürfen. Es sei noch erörtert, ob in unseren Fällen die Erkrankung selbst als Infektionskrankheit aufzufassen ist.

Bei der Besprechung der Differentialdiagnose haben wir die Annahme einer Weil'schen Krankheit aus klinischen, pathologisch-anatomischen und epidemiologischen Gründen abgelehnt.

Aber eine andere Hypothese muss erörtert werden.

Könnte es sich in unseren Fällen um einen Icterus infectiosus, hervorgerufen durch einen anderen Erreger als der Spirochäte der Weil'schen Krankheit, handeln? Dass es einen infektiösen Ikterus, der nicht mit Weil identisch ist, gibt, wird angenommen. Hat dieser einen anderen Erreger, so kann selbstverständlicherweise das Krankheitsbild von Weil abweichen.

Diese Annahme hätte manches Bestechende. Die Häufung der Fälle wäre durch sie geklärt.

Aber die Hypothese ist an folgende Voraussetzungen gebunden: Der Infektionsherd müsste in der Syphilitikerabteilung und zwar nur in dieser sich befinden. Der Erreger müsste an sich harmlos sein, nur bei geschädigter Leber (Disposition durch Syphilis und Salvarsan) würde er pathogen. Seine Inkubationszeit wäre eine ausserordentlich lange, dabei eine ausserordentlich wechselnde. Die Erkrankung durch ihn könnte einerseits sehr schwere tödliche Fälle hervorrufen, andererseits auch fieberlos verlaufen.

Auch erklärt diese Hypothese nicht, weshalb nach Aussetzen des Salvarsans — seit 5. Januar 1918 wurden die Syphilitiker nur noch mit Hg. im Brückenkopf behandelt — kein Ikterus, keine akute gelbe Leber-

trophie mehr auftrat. Schliesst man nun hieraus, dass, was an und für sich phantastisch klingt, der angenommene Erreger nur bei mit Salvarsan behandelten Syphilitikern pathogen wird, dann wäre doch das Salvarsan die Gefahr, nicht der Erreger.

Unerklärt bleibt auch, weshalb die anderen mit Salvarsan behandelten Syphilitiker des Brückenkopfes nicht ebenfalls erkrankten.

Die grosse Anzahl der Voraussetzungen, die diese Hypothese erfordert, spricht völlig gegen sie.

In einer Infektionskrankheit sehen wir daher nicht „die individuellen Verhältnisse", die Pulvermacher als mitbestimmend gegen Syphilis und Salvarsan als Erklärung für das Entstehen der Leberschädigung annimmt.

Es bleibt als in Frage kommendes Moment die Art der Ernährung übrig, die die Kriegszeit mit sich gebracht hat. Die Annahme ginge dann dahin, dass bei unterernährten Syphilitikern das Salvarsan in sonst therapeutischen Dosen toxisch wirkt. Aber gerade in unseren Fällen lag bestimmt keine Unterernährung vor. Die Verpflegung in Ingolstadt war fraglos erheblich besser als in den Grossstädten und doch trat in diesem keine Ikterus-Epidemie, keine Leberatrophie in gehäufter Zahl auf.

So ist es nun nicht gelungen, die Ursache der akuten gelben Leberatrophie festzustellen.

Die Schwierigkeiten in der Erklärung werden noch durch einen 14. Todesfall vermehrt, bei dem es nicht einmal feststeht, ob er einen Syphilitiker oder gar einen mit Salvarsan behandelten Syphilitiker betraf.

Es handelt sich um einen Feldhilfsfarzt Rei.

Rei., $24^1/_2$ Jahre alt, von Hause aus kräftig, war vom Jahre 1914—1917 im Felde. Anfangs 1917 kam er in französische Gefangenschaft, kam nach sieben Monaten, im November 1917 angeblich völlig gesund aussehend aus der Gefangenschaft zurück. War von Ende November 1917 bis Mitte Dezember 1917 in das Reservelazarett Brückenkopf, Abteilung für Haut- und Geschlechtskranke kommandiert. Rei. behandelte einen Teil der Erkrankten, sezierte am 27. 12. 1917 den an akuter gelber Leberatrophie gestorbenen Sch. und schnitt sich dabei. Eine Lokalreaktion der Wunde war nicht vorhanden. Am 6. 2. 1918 nach Erlangen kommandiert, erkrankte er dort am 7. 3. 1918 an akuter gelber Leberatrophie, starb hieran am 10. 3. 1918. Die nachträglich aufgenommene Vorgeschichte (Rei. war bei Einlieferung ins Lazarett schon halb benommen) ergab mit Weglassung des bereits Erwähnten Folgendes:

Früher nie ernstlich krank. Die letzten 14 Tage vor Einlieferung ins Reservelazarett Erlangen (7. 3. 1918) Klagen über Kopfschmerzen, zeitweise Fieber, Schmerzen in den Beinen. Die letzten 4—5 Tage zuhause bettlägerig wegen Kopfschmerzen und Fieber, häufig Erbrechen, keine Durchfälle. Keine sonstigen Schmerzen. Gelbfärbung wurde nicht bemerkt, keine Bewusstlosigkeit. Rei. hatte keine Gelegenheit, irgend ein Gift zu sich zu nehmen. Selbstmordgründe und Verdacht waren nicht vorhanden.

Der Wichtigkeit des Falles halber lassen wir die Abschrift des Krankenblattes des Reservelazaretts Erlangen folgen:

Befund am 7. 3. 1918: Pat. befindet sich in mässigem Ernährungs- und Kräftezustand, Schleimhäute etwas blass. Augenbindehaut gelb gefärbt. Kopf: Gebiss in Ordnung. Lunge: Ueber der Lunge normaler Klopfschall. Herz o. B., Bauch aufgetrieben, in der Magengrube besteht Druckempfindlichkeit. Starkes Erbrechen. Diagnose: Gelbsucht.

Verordnung: Bettruhe, warme Umschläge auf den Leib, morgens und abends Karlsbader Mühlbrunnen.

Behandlung: Pat. wurde heute von Herrn Oberarzt Dr. R. besucht und seine Einlieferung in das Reservelazarett Erlangen, Abtschloss veranlasst. Bei der Untersuchung fand sich deutlich Ikterus. Pat. hatte angeblich gebrochen und fühlte sich im Ganzen schwach. Das Erbrechen dauert weiter an. Seit Nachmittag (8. 3.) ist Bewusstseinsstörung eingetreten.

9. 3. 1918. Pat. ist seit gestern Nachmittag entschieden schlechter, sehr unruhig und bricht öfters. Lunge: Ueber den Lungen voller Klopfschall, soweit erkennbar, ist das Atmungsgeräusch o. B. Pupillen weit, ohne jede Reaktion, Ikterus heute stärker. Herztätigkeit nicht ganz regelmässig, Puls mittelkräftig, mässig gespannt, verlangsamt. Beim Berühren scheint Pat. Schmerzen zu empfinden. Bauch: Die linke Unterbauchgegend ist anscheinend etwas druckempfindlich, die Blinddarmgegend selbst ist frei. Milz: palpabel, perkussorisch nicht vergrössert. Leber nicht fühlbar. Urin zur Untersuchung nicht erhältlich. Der Atem des Pat. riecht nach Azeton.

9. 3. Pat. wird mit demselben Befund zur weiteren Behandlung der Res.-Laz. Med. Klinik überwiesen. Pat. wird in völlig bewusstlosem Zustande eingeliefert. Haut und Schleimhäute mässig ikterisch, zeitweise klonische Krämpfe in den Armen. Puls sehr langsam, regelmässig. Atmung, Lunge, Herz und Abdomen o. B., Leber, Milz nicht zu finden, kein Tumor, keine Resistenz, kein Aszites, leichte Schwellung der Inguinal- und Halsdrüsen. Genitalien o. B. Reflexe: Patellarreflexe gesteigert, kein Klonus, Achillessehnen- und Fusssohlenreflexe ebenfalls gesteigert. Kein Babinsky, keine Gehirnnervenstörungen. Pupillenreaktion normal. Urin dunkelbraun, Geruch normal. Eiweiss schwach +, Zucker —, Azetessigsäre + (?), mikroskopisch zahlreiche Leuzin- und Tyrosinkristalle, keine Zylinder. Incontinentia urinae. Kein Erbrechen. Temperatur 36,0.

Nachmittags Aderlass 200 ccm, intravenöse Infusion von 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Es ist nicht möglich, mehr zu injizieren, da Pat. sich sehr wehrt, um sich schlägt, Krämpfe bekommt, so dass die Kanüle immer wieder die Vene durchsticht.

Abends Tropfeneinlauf von 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung rektal innerlich wird Kalomel 0,4 gegeben, mit etwas Milch, jedoch bald darauf Erbrechen, kein Blut im Erbrochenen. Zustand abends unverändert, starke Bewusstlosigkeit, zeitweise klonische Krämpfe, häufig hastige spontane Bewegungen der Extremitäten. Ikterus stärker, Puls etwas frequenter, regelmässig, kräftig. Atmung o. B., kein Stuhl. Nachts ruhig. Wassermann'sche Reaktion negativ.

10. 3. Vormittags noch immer tiefe Bewusstlosigkeit. Ikterus sehr stark. Puls klein, beschleunigt (120), regelmässig. Atmung: Cheyne-Stocke'scher Typus mit starkem Trachealrasseln. Kein Stuhl, keine Haut- und Schleimhautblutungen. $^1/_2$10 Uhr vormittags Exitus.

10. 3. vormittags 11—12 Uhr Sektion. Krankheitsbezeichnung: Akute gelbe Leberatrophie.

Sektionsbefund: Grosse, männliche Leiche von kräftigem Körperbau und entsprechendem Ernährungszustand. Haut intensiv zitronengelb verfärbt. Keine Totenstarre. Bauchsitus: Lagerung der Baucheingeweide normal, Bauchfell glatt und spiegelnd. Brusthöhle: Lagerung der Brusteingeweide normal, unter dem Lungenfell beider Unterlappen bis pfennigstückgrosse Blutungen. Im Gewebe beider Unterlappen eine grosse Anzahl dunkelroter bis linsengrosser, über die Schnittfläche leicht vorspringender Herde. Sonst Lungen o. B. Unter dem Epikard, besonders an der Rückseite zahlreiche, zackig begrenzte, schwarzrote Blutungen. Herz von entsprechender Grösse. Muskulatur normal dick, von fahlgelber Farbe. Sonst bieten die Organe der Brusthöhle ausser gelblicher Verfärbung nichts von Besonderheit. Bauchorgane: Leber klein, schlaff (21:17:6), Kapsel runzelig, die Ränder scharf, Gewebe dunkelrot und gelblich gesprenkelt, einige bis über pfefferkorngrosse gelbe Knoten enthaltend.

Milz 14:9:$3^1/_2$. Unter der Kapsel einige streifige, kleinste schwarzrote Herde. Nieren von entsprechender Grösse, die Rinde breit, gelbrot, von den Pyramiden kaum geschieden, nicht vorquellend. Die Glomeruli als kleinste rote Pünktchen sichtbar. Kapsel glatt abziehbar. Oberfläche glatt. Im übrigen zeigen die Organe der Bauchhöhle ausser gelblicher Verfärbung nichts Besonderes. Kopfhöhle: Schädeldach und Dura o. B. Gehirn von entsprechender Grösse, die Furchen leicht klaffend, die weichen Häute leicht milchig getrübt. Die Substanz leicht gelblich verfärbt, stark feucht glänzend, teigig. Die Blutpunkte leicht zerfliessend, sonst normaler Hirnbefund.

Gutachten über den Sektionsbefund (Generaloberarzt Prof. Dr. Hauser): Der Leichenbefund des Feldhilfsarztes Rei. entspricht vollkommen den für akute gelbe Leberatrophie charakteristischen Organveränderungen, wenn auch die Leber in ihrem äusseren Verhalten sich von dem gewöhnlichen Bild der akuten gelben Leberatrophie dadurch unterscheidet, dass die Substanz fast überall dunkelrot war und nirgends mehr grössere gelbgefärbte Bezirke aufwies, sondern nur von zerstreuten kleinen gelblichen Herden durchsetzt erschien, welche der Schnittfläche ein eigentümlich geflecktes und gesprenkeltes Aussehen verliehen. Die mikroskopische Untersuchung ergab jedoch, dass dieses Bild durch die gleichmässig über die Leber ausgebreitete Zerstörung des Parenchyms bedingt ist. Die Leberzellen sind oft nicht nur in den zentralen Teilen, sondern bis an die Peripherie der Leberläppchen fast völlig zerstört, so dass nur das stark mit Blut gefüllte Kapillarnetz zurückgeblieben ist. Die noch vorhandenen Leberzellen sind sehr stark verkleinert, dissoziiert, oft kaum mehr als solche erkennbar, die Kerne, soweit sie noch erhalten sind, geschrumpft; das Chromatin verklumpt und sich sehr dunkel färbend. Bei Sudanfärbung zeigen sich fast ausnahmslos die noch vorhandenen Leberzellen mit Fett erfüllt, welches in der Peripherie der Läppchen oft zu grösseren Tropfen zusammenfliesst. Sehr häufig ist auch das Epithel der Gallengänge fettig infiltriert, ohne dass an ihm weitere Veränderungen wahrzunehmen wären. Im Pfortadergebiet findet sich überall eine stärkere, zellig-entzündliche Infiltration, meistens von Lymphozyten gebildet. Leukozyten und Plasmazellen sind nur sehr spärlich vorhanden. Atypische Wucherungen von Gallengängen und Regenerationsbilder fehlen fast vollständig.

Das Fehlen dieser Neubildungsvorgänge und der Umstand, dass die Zerstörung der Läppchen, bzw. fettige Degeneration der Leberzellen am stärksten in den zentralen Teilen der Läppchen ist, machen es sehr unwahrscheinlich, dass es sich in vorliegendem Falle etwa um fortgeschrittene Phosphorleber handeln könne, bei welcher regenerative Neubildungsvorgänge und Wucherungen der Gallengängchen fast regelmässig beobachtet werden und die fettige Degeneration der Leberzellen in der Peripherie am stärksten ausgeprägt zu sein pflegt. Die Untersuchung auf Spirochäten (nach Levaditi) ergab ein negatives Resultat.

Hervorgehoben sei noch die mikroskopisch festgestellte enorme fettige Infiltration der Nieren. Es scheint sich tatsächlich mehr um fettige Infiltration als sogenannte Degeneration zu handeln; denn in den gewundenen Harnkanälchen nehmen die feinen, dichtgelagerten Fetttröpfchen meistens nur die Basis der Epithelien ein, während der übrige Teil, abgesehen von leichter trüber Schwellung, welche übrigens keineswegs alle Harnkanälchen gleichmässig betrifft, keine Veränderungen zeigt.

Die Schwierigkeit, die Aetiologie unserer Fälle zu erklären, wird durch diesen 14. Fall auf das Erheblichste vermehrt, denn von diesem Fall steht nur fest, dass der Tod an akuter gelber Leberatrophie erfolgt ist. Völlig ungeklärt ist die Vorgeschichte und durch nachträgliche Erhebungen liess sich Klarheit nicht erreichen. Gewiss wäre die Annahme am bestechendsten, dass R. Syphilitiker war und sich als angehender Arzt irgendwo ausserhalb Ingolstadts ambulant antiluetisch behandeln

liess. Träfe dies zu, so reiht sich dieser Fall unseren anderen Fällen ein. Aber, wie erwähnt, ist nicht zu ermitteln gewesen, dass eine Ansteckung und eine Behandlung bei R. vorgelegen hat. Der Wassermann war negativ. Die Sektion war nicht imstande, den Fall R. ätiologisch zu erklären[1]). Es erscheint uns angebracht, wörtlich wiederzugeben, was Prof. Dr. Hauser aus dem Obduktionsbefunde folgerte:

„Was die Aetiologie des vorliegenden Falles betrifft, so ergibt sich weder aus dem makroskopischen Leichenbefunde, noch aus dem mikroskopischen Verhalten der Organe, insbesondere der Leber, irgend welcher Anhaltspunkt, welcher auf eine bestimmte Ursache einen Schluss gestatten würde. Man kann nur sagen, dass es aus den oben angeführten Gründen höchst unwahrscheinlich ist, dass eine Phosphorvergiftung vorliegt. Ebenso dürfte eine akute Vergiftung durch Arsenik auszuschliessen sein, da bei der Sektion keinerlei für solche charakteristische Veränderungen im Magen und im Darm gefunden werden konnten. Ob es überhaupt möglich ist, dass durch Zersetzung des Salvarsans eine Arsenikvergiftung zustande kommt, welche erst nach Monaten zu einer akuten gelben Leberatrophie führt, scheint mit im höchsten Grade zweifelhaft. Eher könnte man sich vorstellen, dass durch eine solche Vergiftung eine gewisse Vulnerabilität der Leber eintritt, so dass eine besondere von der akute gelbe Leberatrophie hervorrufenden, aber unbekannten Schädlichkeiten leichter ihre Wirkung entfaltet. Es ist aber nicht zu vergessen, dass im Verlauf der Syphilis selbst, auch ohne Salvarsanbehandlung, allerdings in deren Anfangsstadien akute gelbe Leberatrophie beobachtet wurde. Im vorliegenden Fall ist übrigens gar nichts darüber bekannt, dass eine Lues vorgelegen und der Erkrankung eine Salvarsan-Behandlung vorangegangen sei."

Wir haben oben auseinandergesetzt, dass es uns nicht gelungen ist, diese dritte unbekannte Komponente, die wir aus logischen Gründen fordern, klar zu umschreiben und zu erkennen. War Rei. nicht Syphilitiker[2]) und nicht mit Salvarsan behandelt, so drängt sich immer wieder die Annahme auf, dass eine Infektionskrankheit vorgelegen haben könnte. Die Gründe, die gegen eine solche sprechen, haben wir oben erörtert. Sie erscheinen uns ausserordentlich gewichtig.

Unsere Fälle haben sich demnach nicht klären lassen. Umso notwendiger erschien die ausführliche Veröffentlichung des Materials. Vielleicht trägt es in Verbindung und in Vergleich mit den anderen Orten vorgekommenen Fällen dazu bei, die eigentliche Ursache der Erkrankung festzustellen.

1) Im Sektionsprotokoll ist nicht vermerkt ob die Kubitalvenen Zeichen einer vorangegangenen Infektion zeigten.

2) Es besteht natürlich die Möglichkeit, dass Rei. Syphilidophobe war. Aus Angst vor Syphilis könnte sich Rei. von irgend einem ihm befreundeten Arzt eine Neo-Salvarsan-Injektion haben machen lassen. Dies vorausgesetzt besteht ferner die Möglichkeit, dass Rei. Neo-Salvarsan aus dem Reserve-Lazarett Brückenkopf verwendet hat und so wie die anderen Patienten an ein schlechtes Präparat geraten sei. Erhebungen in dieser Richtung waren jedoch völlig negativ.

XX.

Aus der I. medizinischen Klinik der Universität Berlin
(Leiter: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His).

Ueber hochgradige Monozytosen mit Makrophagen bei Endocarditis ulcerosa und über die Herkunft der Gr. Mononukleären.

Von

Stabsarzt Dr. **Viktor Schilling,**
kommandiert zur Klinik.

(Mit 5 Abbildungen im Text.)

Der besondere Wert der beiden mitgeteilten Fälle von Endocarditis ulcerosa chronica beruht auf der Eigenart ihres Blutbildes, das während der Beobachtungszeit wechselnde, aber stets ungewöhnliche Prozentzahlen und absolute Werte der Gr. Mononukleären erkennen liess. Eine erhebliche Zahl der vermehrten Blutzellen zeigte eine merkwürdige Makrophagozytose, die sich gegen alle Blutelemente: Erythrozyten, Leukozyten, Blutplättchen und selbst gegen andere Gr. Makrophagen richtete und diese zu unförmlichen kleinen Einschlüssen und Vakuolen verdaute. Diese Phagozytose, die Einheit des Kerncharakters und des voluminösen, fein azurophil bestäubten Protoplasmas erlaubten, eine vollständige Zellreihe von polymorphkernigen Gr. Mononukleären („Uebergangsformen") über den gewöhnlichen Ehrlich'schen Gr. Mononukleären mit grossem unregelmässig-ovalem Kern bis zu spindeligen, durchaus endotheloiden Zellen mit scharfrandig-ovalem Kern und grossen Nukleolen aufzustellen. Die gleichen hervorstechenden Eigenschaften und die starke Vermehrung machten es endlich möglich, diese Zellen im Sektionsmaterial in den Kapillaren der Leber und Milz frei und als Retikulo-Endothelien wiederaufzufinden. Im Blut und in den inneren Organen waren diese Gr. Mononukleären von allen lymphatischen und myeloischen Elementen völlig abzutrennen, so dass durch diese Fälle der noch fehlende blutmorphologische Nachweis des direkten Zusammenhanges der Blutmonozyten mit Retikulo-Endothelien geführt und die bereits bekannte Ansicht von der völligen Unabhängigkeit des Monozytensystemes neben den lymphatischen und myeloischen Systemen weiter bestätigt werden konnte.

Die Geschichte der Gr. Mononukleären ist so kompliziert, wie vor allem die letzten Arbeiten Pappenheim's (1) zeigen, dass eine kurze Klärung notwendig ist. Ehrlich sonderte von den lymphoiden einkernigen Zellen des Blutes die rund- bis ovalkernigen Gr. Mononukleären und die ähnlichen, nur polymorphkernigen „Uebergangsformen" ab, die er wegen ihres Kerncharakters und wegen der angeblichen Fähigheit, neutrophile Granula auszubilden, in scharfen Gegensatz zu den Lymphozyten und in nähere Beziehung zum myeloischen System brachte. Ihre Grösse sollte zwei- bis dreimal den Erythrozyten übertreffen (im Ausstrich!), ihr Kern schwächer basisch färbbar, ihr Protoplasma relativ mächtig, nur schwach basophil und bei den „Uebergangsformen" echt neutrophil gekörnt sein; diese sollten direkt in neutrophile Leukozyten übergehen können. Ihre Herkunft verlegte Ehrlich in Milz und Knochenmark, wahrscheinlich aber in letzteres.

Jede Einzelheit dieser erkennbar beschriebenen und abgetrennten Zellart führte zu schwierigen Streitfragen.

Zunächst wurden die beiden Zelltypen fast widerspruchslos von Pappenheim, Türk u. a. als zusammengehörig behandelt. Als neueres Charakteristikum trat die nur mit Romanowsky-Färbungen darstellbare feine azurophile Körnung hinzu [Michaelis, Wolff-Eisner, Pappenheim, Nägeli (2), Rieux (3) u. a.]; sie ist auch im Dunkelfeld als zarte silbrige Bestäubung [Verf. (4) u. a.] zu sehen und also real vorhanden, wenn auch nur mit gut gelingenden Färbungen immer darstellbar. Mit neutrophiler Granulation der menschlichen Neutrophilen hat sie nichts zu tun, wie auch die Ehrlich-Schüler jetzt zugeben [Nägeli (2)]. Die vorgeschlagene gemeinsame Benennung als „Splenozyten" (Virchow, Türk) oder eigentlich nichtssagend, aber eingebürgert als „Monozyten" [Pappenheim (5)], ist daher berechtigt.

Der direkte Uebergang in Neutrophile ist allgemein aufgegeben. Kerncharakter, azurophile Bestäubung, Protoplasmastruktur sind ganz verschieden bei den modernen Giemsa-Färbungen. Die in allen Neutrophilen stark positive Oxydasereaktion fehlt den gewöhnlichen Blutmonozyten völlig [Aschoff (6), Reschad und V. Schilling (7) entgegen Nägeli (2)]. Damit werden auch die Theorien unwahrscheinlich, die die Monozyten zwar absondern, aber in nahe Beziehung zu den myeloischen Stammzellen, Leukoblasten setzen (Türk, Schleip, Nägeli, Ziegler).

Weniger sicher erschien stets die Ehrlich'sche scharfe Abgrenzung gegen den Lymphozyten, die von Pappenheim (8) mit der Erklärung der Monozyten zu Altersformen der Gr. Lymphozyten gleich angefochten wurde [ähnlich Helly, Ferrata (5), Paremusoff (9) u. a.]. Noch zuletzt bezeichneten die anatomischen Unitarier Weidenreich (10), Maximow (11), Tschaschin (12) u. a. die Vorstufen der Lymphozyten, die Keimzentrumszellen oder die Gr. Lymphozyten schlechthin als identisch mit Gr. Mononukleären, während dem geübten Blutunter-

sucher der besondere Charakter vor allem der „Uebergangsformen“ leicht auffällt. Gegen den Zusammenhang mit Lymphozyten spricht jedenfalls sehr das Fehlen der Monozyten in der Duktuslymphe (Banti-Crescenti, Lejeune, Fol. haemat. Bd. XIX, 1915).

Um beiden Anschauungen gerecht zu werden, stellte Pappenheim (5) und seine Schüler (9) den klinisch höchst unglücklichen Begriff des lymphatischen Normalmonozyten und des blutpathologischen myeloisch-leukoblastischen Monozyten auf, gegen den sich auch Hynek wendet (Fol. haemat. Bd. XIII, 1912). Damit wurde „Monozyt“ eigentlich eine rein morphologische Bezeichnung für ganz verschiedene, nur leicht zu verwechselnde Zellformen (wie früher von Sternberg der Begriff Gr. Mononukleäre). Demgegenüber muss noch einmal festgestellt werden [siehe Reschad und V. Schilling (7)], dass nur die Monozyten des Normalblutes die Gr. Mononukleären und Uebergangsformen der klinischen Blutbilder und der gewöhnlichen Monozytosen sind und dass alle Autoren, die sich mit der Abgrenzung des Blutmonozyten s. str. besonders befasst haben, allein den lymphatischen Normalmonozyten gemeint haben. Dagegen ist der leukoblastische, neutrophil-gekörnte und oxydase-haltige „Monozyt“ entweder ein wirklicher Leukoblast oder der bisher nicht erwiesene Uebergang vom typischen Monozyten zum Neutrophilen, den Pappenheim selbst ablehnte, oder eine neue Zellart [Szecsi's (13) leukoblastische Exsudatmonozyten].

Während der Kampf zwischen Unitariern und Dualisten noch andauerte, entwickelte sich aus Anfängen bei Türk (14) und aus klinischen Beobachtungen des selbständigen Verhaltens der Monozyten bei Leukozytosen beider Systeme ein Trialismus [Banti mit Einschränkungen, Patella (15), zeitweise Pappenheim, vor allem Rieux (3), Frumkin (16), Hynek (37) u. a.], die Trennung der Leukozyten in drei Systeme: Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten. Verfasser (17) stellte bereits 1912 allgemein hämatologisch das System der Gr. Mononukleären + Uebergangsformen fast gleichwertig neben die beiden anderen Systeme („Blutbild und seine klinische Verwertung“), fortgesetzt 1914 [Verf. (17)]. Auch Pappenheim (1) näherte sich zuletzt nach zahllosen Diskussionen[1]) dem Trialismus, in dem er die Monozyten parallel neben Lymphoblasten und Leukoblasten aus der amöboiden Wanderzelle hervorgehen liess.

Für die Ansicht der Selbständigkeit der Monozyten sind kräftige Stützen inzwischen hinzugekommen: 1. die Lehre von den „Histiozyten“ [Aschoff und Kiyono (6)], nach der allein die Monozyten von allen Blutzellen die Fähigkeit vitaler Farbstoffspeicherung besitzen und dadurch

1) Zit. bei Paremusoff (9) und Pappenheim, Fol. haemat. Bd. XVI. In dieser Arbeit lässt Pappenheim z. B. den Blutmonozyten von den Milchflecken des Netzes stammen entweder selbständig oder als Stammzelle aller Leukozyten!

ihre direkte Verwandtschaft mit besonderen Bindegewebselementen beweisen sollten; 2. die bis dahin fehlende „Uebergangsformen- oder Splenozytenleukämie“ [Reschad und V. Schilling (7)], bestätigt durch ähnliche Fälle von Fleischmann (18), Hirschfeld (19) und Bingel (20) als selbständige hyperplastische Reaktion des dritten Systemes neben lymphatischer und myeloischer Leukämie; 3. die eigene „Linksverschiebung“ der Monozyten, d. h. Auftreten eigener Jugendformen bei Monozytose der Variola vera [Verfasser (21)].

Am zweifelhaftesten blieb die Frage der Genese der echten Monozyten. Die Beobachtung zahlreicher Mitosen der morphologisch sehr nahestehenden Exsudatmakrophagen [Verfasser (22), Weidenreich-Schott (23)] zeigten die eigene Vermehrungsfähigkeit derartiger Zellen in loco, die demnach nicht aus den hämatopoetischen Organen zu stammen brauchten und besonders die experimentellen Arbeiten [Dominici, Helly, Schott (23), Scecsi (13), Lippmann und Plesch (24) u. a.] sicherten die direkte Bildung aus Serosaendothelien oder mesenchymatösen Bindegewebszellen eigener Art. Hierdurch wurde für diese Frage die ganze Reihe der histologischen Studien über die „Klasmatozyten“ Ranvier's, die „leukozytoiden Wanderzellen“ Marschand's, die „Polyblasten“ Maximow's angeschnitten, an die schon Sternberg und Helly gedacht hatten. Funktionell stehen diese Zellen mit ihrer Fähigkeit der Makrophagozytose (Metschnikoff), ihrer amöboiden Wanderungsfähigkeit, der Ablösbarkeit aus dem Bindegewebe, der vitalen Farbstoffspeicherung, der starken Reaktion auf Reize aller Art einem besonderen Endothel sehr nahe, das sich in der Leber als „Sternzellen“, in der Milz als Pulpaendothel, ähnlich in Drüsen, Knochenmark [Bras's (25)] usw. findet und von Aschoff-Landau als „retikulo-endothelialer Stoffwechselapparat“ sehr glücklich zusammengefasst wurde. Aschoff und Kiyono (6) wiesen nach, dass abgelöste Elemente dieses Retikulo-Endothels mit Farbstoff beladen als intravaskuläre Blutmonozyten auftreten können.

Damit nähern sich die pathologisch-histologischen Ergebnisse der von Patella (16) vertretenen Ansicht einer endothelialen Herkunft der Monozyten, behaupten aber richtiger eine aktive, lebendige Bildung von besonderen Endothelien, während Patella an eine tote Abschilferung des gewöhnlichen Arterienendothels dachte. Wie aber Goldmann, Pappenheim u. a. betonten, finden sich die Aschoff'schen Karminzellen zwar reichlich im abgebundenen und geschnittenen inneren Venen, nicht aber im peripheren Blute. Die Normalmonozyten enthielten nie Farbstoffe. Es bleibt also der von Kiyono (26) geteilte Einwand, dass die normalen Monozyten des Blutes doch noch eine besondere Zellart darstellten, so dass Kiyono (26) nach dem Verhalten gegen Vitalfarbstoffe (Toluidinblau) mindestens drei Monozytiforme unterscheiden will (eine ist allerdings der Gr. Lymphozyt).

Damit ist die Basis für die Betrachtung der mitzuteilenden Fälle erreicht.

Fall **1.** Peters, 35 Jahre, Bierfahrer.

Vorgeschichte: Seit Kindheit leichte Herzbeschwerden. Als Bierfahrer starker Trinker. Landsturmrekrut seit 23. 11. 1915; Pionier. Chronische Krampfadergeschwüre am rechten Unterschenkel. Vom Juli 1917 ab Mattigkeit, Frösteln, Fieber, Herzbeschwerden. Deswegen Ende Dezember 1918 im Lazarett Uelzen aufgenommen. Dort wurde Herzvergrösserung mit systolischem Geräusch, Leber- und Milzschwellung, malariaartiges Fieber und starke Anämie festgestellt. Untersuchung im Korpslaboratorium Hannover (Verfasser) ergab negativen Malariabefund. Weitere Präparate wurden wegen Verdachts auf An. perniciosa neben Malaria eingeschickt. In diesen Präparaten vom 16. 1. fand Verfasser etwa 20 pCt. höchst eigentümliche, geschwänzte Zellen, vereinzelt mit undefinierbaren Einschlüssen, die nach Kerncharakter und Protoplasma durchaus den typischen Monozyten des Blutes glichen. Die Art der Einschlüsse war trotz sorgfältiger Durchmusterung der Präparate nicht mit Sicherheit festzustellen, obgleich der Verdacht auf Phagozytose nahelag. Ausserdem bestand toxische Anämie, Anisozytose, Polychromasie, basophile Punktierung. Differentialleukozytenbild s. Tabelle 1. Verlegung nach Hannover wurde erbeten. Die Abgangsdiagnose lautete auf perniziöse Anämie, Malaria?, Nierenentzündung.

27. 1. Aufnahme Res.-Laz. Hannover (St.-A. Wollermann): Blässe, Herzbeschwerden. Herz: l. Brustwarzenlinie, r. Sternalrand. Schabende systolische und präsystolische Geräusche. Röntgenplatte: Aortenkonfiguration. Sichtbare Pulsation der Karotiden. Pulsus celer et altus. Leber und Milz stark vergrössert, druckschmerzhaft. Albuminurie; vereinzelte Leukozyten im Urin. Geschwüre am rechten Unterschenkel. Remittierendes Fieber zwischen 37—39^{0}, wellenförmig. Blut: 42666 Leukozyten, davon 52,5 pCt. Monozyten mit 7,3 pCt. Makrophagen. (Genauere Zahlen s. Tabelle 1.) Erythrozyten 333000; Hb 52,5 pCt. Sahli korrig. Index 0,79. Wassermannreaktion negativ.

Urteil: Endocarditis ulcerosa valvul. aortae mit allgemeiner Sepsis.

Blutkulturen: Von etwa 12 Ende Januar mit Blut beschickten Reagenzgläsern verschiedener Nährböden nach einer Woche ein Röhrchen getrübt durch gramnegative sehr kleine Diplokokken, die sich genau wie die folgend beschriebenen verhielten. Gleiche Diplokokken wurden einmal im Blutausstrich zufällig gefunden.

Verlauf: Im weiteren Verlauf wiederholt plötzliche Milzschmerzen und Schwellungen, Nierenschmerzen, Seitenschmerzen (Infarkte?). Anfang Februar kollapsartige Anfälle mit Herzdekompensation, Fiebersteigerung bis 39,5^{0}, Durchfälle. Plötzlich kollapsartiger Tod am 6. 2. früh.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Verfasser): Leichter Ikterus der Skleren. Pigmentierte Narben am r. Unterschenkel. Herz: Perikard o. B. Gewicht 800 g, viel grösser als Faust. Grösster Durchmesser 20 cm. Kammermuskulatur beiderseits verstärkt, links 3 cm, rechts 1 cm. Schlussunfähigkeit der Aortenklappen, die an der Unterseite mit dicken, teilweise abstreichbaren, dunkelroten, bröckligen Massen besetzt sind. Darunter hellere warzige Verdickungen der nicht durchlöcherten Klappensegel. Anscheinend ist eine der Klappen durch den Blutstrom gegen die Auflagerung umgeschlagen, wodurch die thrombotische Masse in den Spalt geriet und eine plötzliche, tödliche Insuffizienz der Aorta herbeiführte. Sonstige Klappen, Sehnenfäden und Intima der Aorta durchaus regelrecht. Lunge: Hypostatische Pneumonie im r. Unterlappen; frischer Infarkt. Keine Anzeichen von Tuberkulose. Leber: Ausgedehnte frische Verklebungen an der Rückseite; zarte spinnewebige Verwachsungen von der Spitze der Gallenblase zum Dickdarm und Peritoneum. Deutliche Läppchen-

zeichnung. Milz: 19 : $11^1/_2$: 6 cm. Zarte Verwachsungen mit Peritoneum, Darm und Mesenterium. Frische und ältere kleine Infarkte ohne Erweichung. Milzfollikel auf dem Schnitt hiersekorngross, in der sehr blutreichen dunkelroten Pulpa relativ spärlich. Nieren: Nicht wesentlich vergrössert; keine Infarkte; Nierenrinde verschmälert; deutliche Trübung. Darm: Duodenum und Jejunum stark, gleichmässig injiziert. Knochenmark: Im Brustbein und Rippen blassrosa.

Bakteriologisch: In Ausstrichen von Herzblut, Herzklappen, Leber, Milz, Verklebungsfläche der Leber spärlich die bereits erwähnten sehr kleinen Diplokokken einzeln oder in kleinen Haufen. Auf Aszitesagar und gewöhnlichem Agar durchsichtige, glattrandige, kleine, im künstlichen Licht sehr schön opaleszierende Kolonien. Bouillon aerob und anaerob gleichmässig getrübt; selten kurze Ketten von wenigen Gliedern, sonst Diplokokken. Gramfärbung im Vergleich zu Staphylokokken negativ. Blutplatten: keine Hämolyse. Gelatine: nicht verflüssigt. Milch: geronnen. Lackmusmolke: gerötet. Mannitagar: gerötet. Maltose, Milchzucker-Dextrose-Agar: unter starker Gasbildung gerötet. Saccharose: wenig Gas, gerötet. Neutralrotagar: etwas Gas, nicht entfärbt. Urteil: Diplococcus crassus. Ein Teststamm vom Institut Robert Koch-Berlin verhielt sich genau gleich.

Sektionsergebnis: Thrombendocarditis ulcerosa valvulae aortae durch Diplococcus crassus. Allgemeine Sepsis. Septische Milz- und Leberschwellung; beginnende Stauung. Septische Infarkte verschiedenen Alters in Milz und Lunge. Alte peritoneale Verklebungen. Nephritis parenchymatosa et interstitialis chronica. Enteritis acuta. Anämie.

Blutbefunde:

Tabelle 1.

Datum	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Neutrophile				Lymphozyten	Monozyten			Plasmazellen	Reizformen
				Myelozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige		Gr. Mononukleäre	Atypische	Makrophagen		
16. 1. 19	hoch	0,4	2	—	—	4,7	39,9	21,6	4,7	26,7	—	0,5	0,5
29. 1. 19	sehr hoch	0,3	1,9	—	—	2,8	24,0	18,3	13,9	31,3	7,5	1	0,5
30. 1. 19	42 666	0,3	0,9	—	2	3,2	24.2	18,2	9,9	35,2	6,1	1	1,5
2. 2, 19	27 800	0,3	0,7	—	—	4,3	39,1	20,2	6,1	25,0	4,3	1	1,5
4. 2. 19	hoch	0,8	0,4	—	1,2	6,6	29,7	23,1	15,4	18,9	3,9	—	—

Plasmazellen und Reizformen berechnet a. H.

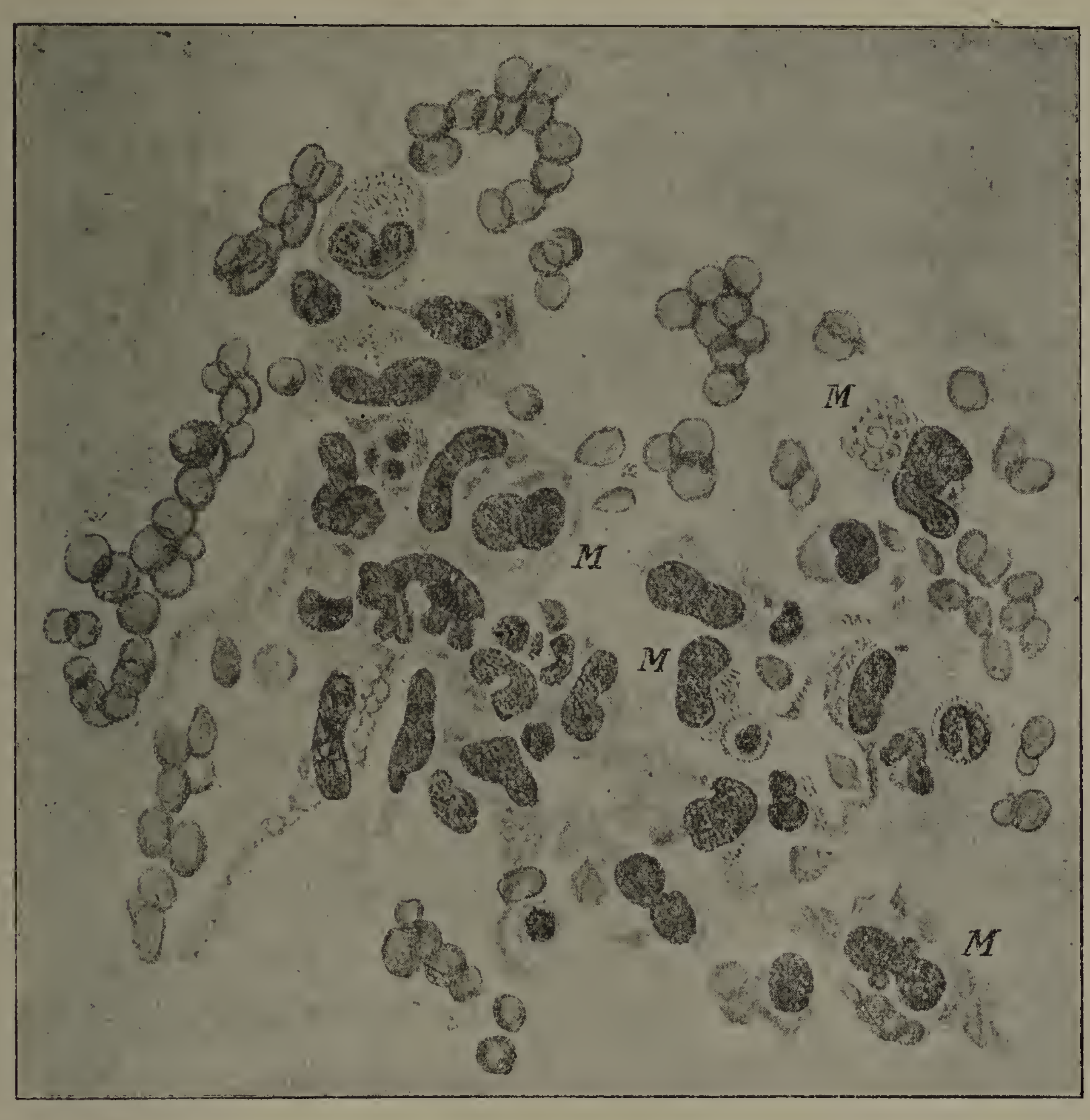
Gesamtmonozyten: 31,4 pCt. am 16. 1.; 52,7 pCt. am 29. 1.; 51,2 pCt. am 30. 1.; 35,4 pCt. am 2. 2.; 38,2 pCt. am 4. 2.

Die Leukozytenzahlen schwankten bei den Zählungen in sehr auffälliger Weise. Mehrmals bestand ein augenscheinliches Missverhältnis zwischen den Ausstrichschätzungen und den gefundenen Zahlen. Die Erklärung gab die Beobachtung einer ganz ausserordentlichen Agglomerationsfähigkeit der grossen Zellen, die entweder die Wunde oder die Zählkapillare schnell verlegten. Z. B. wurden einmal 6000 Leukozyten gezählt, während eine gleich darauf erfolgte zweite Zählung aus einem neuen Einstich 42 666 Leukozyten ergab, was mit den Trockenpräparaten der ersten Entnahme gut übereinstimmte. Infolgedessen sind hier nur die erzielten sicheren Höchstwerte notiert.

Die als atypisch bezeichneten Monozyten, die ohne feste Grenzen sowohl in die normalen, wie in die makrophagischen Monozyten über-

gingen, waren runde und langgestreckte, meistens relativ grosse und sehr grosse Zellen mit einem mächtigen, feinnetzigen, schwachbasischen Protoplasma, das bei stärkerer Giemsafärbung die charakteristische feine azuroppile Bestäubung der Monozyten zeigte. Die Kerne waren zart strukturiert, feinfädig, mit grösseren, oft dreieckigen, wenig dunkleren Flecken und 4—6 blassen, kleinen Nukleolen mit chromatischem Hofe. In augenscheinlich jüngeren Zellen waren diese Nukleolen grösser, spär-

Abbildung 1.[1])



Uebersichtsbild im Blutausstrich.
Zellgruppe vom Rande eines Präparates vom 29. 1. Geschwänzte Formen und Makrophagen (*M*). Rechts oben: Phagozytose von Blutplättchen; Mitte: gefressener Monozyt. Apochrom. 2 mm. C. Okk. 4; nicht künstlich gruppiert!

licher, 1—2, sehr deutlich blau gefärbt und azurophil gehöft (Abb. 2, *1—3*, *6* und *7*). Die Kernform durchlief alle Grade von scharfrandigem länglichem Oval über den mehr oder weniger vollkommenen Kreis bis zur

1) Die Abbildungen sind nach farbigen Aquarelloriginalen für den Druck umgezeichnet und haben dadurch von ihrer Strukturzeichnung viel verloren. Von Mikrophotogrammen musste Abstand genommen werden, da die zarteren Kernstrukturen nicht zu erhalten waren. Die Umrisse sind mit Zeichenapparat bei den angegebenen Vergrösserungen in Objekttischhöhe festgelegt.

starken Polymorphie und zur breiten Hufeisengestalt (Abb. 2, *1*—*7*). Auch ganz bizarre, doppelte, selbst dreifache Kerne kamen in besonders grossen Zellen zur Beobachtung (Abb. 3, *2*, *3* und *5*). Das Protoplasma konnte sehr deutlich in Ekto- und Endoplasma getrennt und mit kleinen Pseudopodien besetzt sein. Spindelige und selbst drei- und viergeschwänzte

Abbildung 2.



Kernformen
vom endothelialen Oval bis zur Polymorphie der „Uebergangsformen". Phagozytierter Lymphozyt (*1*). Verdaute Zellreste (*4*). Phagozytierter Lymphozyt und Erythrozytengruppe (*5*). Apochrom. 2 mm. C. Okk. 8.

Formen (Abb. 2, *1* und *2*; Abb. 3, *2* und *4*) waren sowohl in den Ausstrichen wie in dicken Tropfen und der Zählkammer recht häufig, waren sicher also keine Präparationsprodukte. Einige sehr schöne Mitosen (Monaster, Dyaster) wurden gefunden (Abb. 3, *6*).

In allen diesen Zellen waren die auch in normalen Blutmonozyten stets vereinzelt nachweisbaren kleinen Vakuolen und unbestimmten kleinen Einschlüsse von blauer oder azurroter Farbe ziemlich häufig und leiteten unmittelbar über zu ganz gleichartigen Monozyten, die grössere, erkennbar phagozytische Einschlüsse einzeln oder in grosser Menge beherbergten. Die Makrophagenmonozyten enthielten frisch aufgenommene Neutrophile (Abb. 3, *3*), Eosinophile, Lymphozyten, selbst Mono-

Abbildung 3.



Seltenere Formen.

1. Phagozytierter Normoblast und neutrophiler Zellrest. *2.* Phagozytierter neutrophiler Myelozyt in mehrzipfliger Zelle. *3.* Phagozytierter Neutrophiler in doppelkernigem Monozyten. *4.* Halbverdauter Neutrophiler. *5.* Dreikerniger Monozyt. *6.* Mitose. Apochrom. 2 mm. C. Okk. 8.

zyten (Abb. 1, Mitte) und kleine Makrophagen, vereinzelt auch einen oder mehrere Erythrozyten (Abb. 2, *5*) oder Haufen von Blutplättchen. Besonders interessant war der häufige Nachweis von phagozytierten Zellen, die im Blutbilde frei fehlten und die aus den inneren Organen verschleppt sein mussten, wie Myelozyten (Abb. 3, *2*), Normoblasten (Abb. 3, *1*), und von galligem Pigment oder Zelldetritus der Milzpulpa. Die Ein-

schlüsse wurden nach den vielen Bildern augenscheinlich in der bekannten Weise intrazellulär verdaut bis zu kleinen geschrumpften, blass färbbaren Resten, die noch erkennbar z. B. den hellblauen Segmentkern (Abb. 3, *4*) und die Granula enthielten, bis zu einfach leeren Vakuolen. Ein einschneidender Unterschied zwischen phagozytierenden Zellen und nicht phagozytierenden war abgesehen von den Einschlüssen nicht zu machen.

Neutrophile Granula fehlten auch bei Triazidfärbung.

Die Oxydasereaktion wurde am Ausstrich und noch schöner im „dicken Bluttropfen" wiederholt mit völlig negativem Erfolge angestellt, wobei durch Gegenfärbung mit dünnem Karbolfuchsin die Kerne und das Protoplasma besonders kenntlich gemacht wurden. Vereinzelte kleine blaue Bröckchen und Körnchen schienen ebenso wie die leuchtend blau (positiv) aus dem roten Protoplasma abstechenden phagozytierten Neutrophilen exogener Natur zu sein.

Auch im Ausstrich und dicken Tropfen verriet sich die Neigung zur Bildung grosser Haufen von Monozyten aller Art (Agglomeration), wie auch die Abbildung (1) in naturgetreuer Anordnung zeigt.

In geringer Anzahl kamen gleiche kleinere Zellen von ebenso atypischem Aussehen zur Beobachtung, auch endotheloide Typen, die kaum grösser als mittlere Lymphozyten waren. Wenn ihr Protoplasma stärker basisch gefärbt war, konnten sie wohl lymphozytenähnlich erscheinen. Im allgemeinen waren sie aber nach Kerncharakter und netziger Struktur des Protoplasmas durchaus von Lymphozyten zu unterscheiden (entgegen Patella).

Die Zahl der atypischeren und phagozytierenden Zellen nahm augenscheinlich mit der am 29. und 30. durch Fieberanstieg und höhere Hyperleukozytose gekennzeichneten klinischen Exazerbation sehr zu.

Histologisches: Ausstriche von Leber, Milz und Knochenmark zeigten sehr reichlich die grossen Makrophagen beladen mit allerlei Einschlüssen. Es wurden viel grössere Formen als im Blute beobachtet neben anderen, die durchaus den Blutmakrophagen glichen. Im Knochenmark waren nur wenige, in Milz und Leber ausserordentlich viele Monozyten aller Typen enthalten. Im Herzblut kamen ganze Haufen agglomerierter Monozyten vor, daneben auch augenscheinlich natürlich zusammenhängende Fetzen recht jugendlicher Endothelzellen.

Milzschnitte (Sublimatalkohol-, feuchte Giemsa-Färbung, die unvergleichlich bessere Resultate liefert, als die May-Grünwald-Pappenheim-Methode) zeigten deutliche, wenn auch oft aufgelockerte und weit auseinander liegende Follikel, die regelrecht aus Lymphoblasten, grossen und kleinen Lymphozyten zusammengesetzt waren. Die Milzsinus erschienen sehr blutreich und dadurch oft klar aus dem trabekulären Pulpagewebe herausgehoben. Ihr Inhalt bestand wechselnd aus fast reinen Erythrozyten oder aus angereicherten Granulozyten; überall fielen die Monozyten und Makrophagen zwischen den übrigen Elementen auf, beladen

mit Erythrozyten, Leukozyten oder Blutplättchen (Abb. 4). Im eigentlichen Pulpagewebe fanden sich ebenfalls herdartige Anreicherungen von Granulozyten und vielen kleinen Plasmazellen; andere Stellen zeigten fast ausschliesslich die Monozyten in grossen Mengen. Im ganzen Milzgewebe mit Ausnahme der Follikel waren die endotheloiden Elemente ganz augensichtlich sehr vermehrt. Oval- oder polymorphkernig, auch mehrkernig bildeten sie strichweise ein wirres Maschenwerk von anastomisierenden Elementen, aus deren Verbande sich vielfach einzelne Zellen

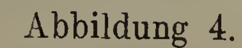


Abbildung 4.



Milzschnitt.
Im Sinus Makrophagen; bei ⟶ proliferiertes Endothel. Apochrom. 2 mm. C. Okk. 6.

abrundeten und ablösten, mit und ohne Phagozytose. Ob sich die geordneteren flachen Endothelien der Sinus an der Bildung freier Zellen beteiligten, war nicht so sicher zu erkennen, doch auch nicht abzulehnen, da hier Proliferation, Vorspringen in das Lumen und Phagozytose deutlich zu sehen war (Abb. 4). Ebenso herdweise wie die bisher geschilderten Befunde gab es hellere Streifen von mehr bindegewebigem hyalinem Aussehen; die langovalkernigen Zellen unterschieden sich nicht allzusehr von den schmaleren Endothelformen, hatten sich aber zu einem festeren Verbande zusammengeschlossen, während die eigentlichen Pulpaelemente in diesem wahrscheinlich durch Stauung geschädigten und verödeten Gewebe fehlten.

Im Lebergewebeschnitt fielen sogleich die sehr vermehrten „Sternzellen“ auf. Besonders in der Peripherie der Azini wurde das sonst gut erhaltene Lebergewebe durch die hohe Zahl der hellen grossen Endothelkerne geradezu unübersichtlich, zumal auch das Protoplasma Aussehen und Dichte der Leberzellen fast erreichen konnte. Eine Trennung zwischen intrakapillaren und endothelialen Elementen, die genau gleichen Charakter zeigten, war oft ausserordentlich schwer, denn die Monozyten und Makrophagen bildeten dichte Reihen in den Kapillaren und schmiegten sich den Wandungen in jeder Weise an. Die sicher

Abbildung 5.



Leberschnitt.
Proliferierendes und anastomosierendes Endothel vom Sternzellentypus mit Erythrophagozytose. Ein Phagozyt in Abrundung und Lösung. Apochrom. 2 mm. C. Okk. 6.

fixen Zellen beherbergten genau die gleichen schon beschriebenen Einschlüsse, sprangen oft weit ins Lumen vor und anastomosierten mit langen protoplasmatischen Fortsätzen untereinander. Dennoch gab es Stellen, an denen eine ödematöse Durchtränkung und Abhebung der Kapillarwandungen durch die perikapillären Lymphräume die Verhältnisse übersehen und die Abrundung und Loslösung von Sternzellen aus dem Verbande sehr klar erkennen liess (s. Abb. 5). Der letzte Zweifel wurde behoben, als es gelang, genau das gleiche grobe gallige Pigment wie in den Endothelien auch in den freien Blutmonozyten des Blutausstriches zu finden; im Lebertupfpräparat wurden ausserdem ganze

zusammenhängende Verbände endothelialer Zellen gesehen, die mit den endotheloiden Blutmonozyten jugendlichster Form absolut identisch schienen und wie diese ein sehr auffallendes Polkörperchen in Gestalt einer kleinen paranukleären weissen Vakuole mit einigen Körnchen (Sphäre) sowie die gleichen grossen blauen Nukleoli enthielten.

Das Zentrum der Azini war zellärmer, durch beginnende Stauung verödet und an verschiedenen Stellen in den Anfängen der bindegewebigen Umwandlung. Die Kapsel war zellarm bis auf einige kleine Herde typischer Rundzellen, enthielt die Monozyten nur im Lumen der grossen Venenquerschnitte und war sicher an der Bildung der Monozyten ganz unbeteiligt.

Epikrise: Eine vielleicht von Unterschenkelgeschwüren ausgegangene septische Erkrankung durch Diplococcus crassus fand in dem von Kindheit und durch Alkohol geschädigten Herzen auf den Aortenklappen den günstigen Ansiedlungsort, von dem aus der Körper chronisch infiziert wurde. Chronische wechselnde Fieber, positiver Diplokokkenbefund und wiederholte Infarkte sowie zunehmende schwere Anämie bewiesen die Einwirkung auf dem Blutwege. Der langdauernde Reiz, die Ueberschwemmung der Blutbahn mit untergehenden Zellelementen, vielleicht auch die Eigenart der zeitweise sicher im Blute kreisenden, wenig virulenten, aber durch grosses Gärungsvermögen ausgezeichneten Erreger bewirkten eine ständige Beanspruchung des retikulo-endothelialen Schutzapparates, der daher in dem ungewöhnlichen Masse proliferierte und die Blutbahn mit abgelösten Monozyten überschwemmte. Wahrscheinlich wurde die Ausschwemmung der grossen Elemente durch die Stauung infolge des Aortenfehlers begünstigt. Der Tod trat auf der Höhe dieses Prozesses durch eine Art Unfall (Thrombuseinklemmung in der Aortenklappe) ein.

Der zweite Fall, der sehr ähnlich, aber durch eine weit stärkere Entwicklung der Stauung und durch fortgeschrittenere septische Reizung der Granulozyten histologisch nicht ganz so günstig war, kann kürzer zusammengefasst werden.

Fall 2. Meyer, Soldat, 36 Jahre, seit 1. 4. 1915 im Dienst.

Auszug aus dem Krankenblatt: M. erkrankte 1917 mit Unterschenkelgeschwüren, lag in verschiedenen Leichtkrankenabteilungen und Lazaretten wegen hinzutretender Schwellung des rechten Fussgelenkes. Erst Anfang Oktober 1918 musste wegen Herzbeschwerden und Gelenkschmerzen die Aufnahme im Res.-Laz. I Hannover beantragt werden. Damals wurde remittierendes Fieber, blasende Geräusche beim zweiten Ton über der Spitze und Basis, Verbreiterung der Herzdämpfung gefunden. Das r. Kniegelenk war geschwollen, am r. Unterschenkel Geschwüre. Bald traten auch Schwellungen am l. Fuss und Hüfte hinzu, Mitte Dezember Mandelentzündung und Lungenerscheinungen. Zyanose und sehr beschleunigte Herztätigkeit verrieten die einsetzende Dekompensation. Am 7. 1. 1919 erster Herzton vollkommen durch Geräusch verdeckt, dazu perikarditisches Reiben. Grenzen allseitig verbreitert. Am 19. 1. werden Trommelschlägelfinger notiert, am 30. 1. Mittelohreiterung links. Im Februar Geräusch diastolisch und systolisch über der Aorta sehr laut. Anfang

März Atelektasen der Lunge und vermehrtes Fieber. Mit starker Leberschwellung und vollständiger Dekompensation trat bei absinkendem Fieber am 25. 3. der Tod ein.

Sektionsergebnis (Prof. Stroebe): Herz: über faustgross; Hypertrophie besonders des linken Ventrikels. Ausgedehnte Zerstörung der Aortenklappen; warzige Auflagerungen und ulzeröse Zerstörung, die sich in die Herzkammer fortsetzt. Infizierter Muskelherd nach dem Septum zu. Geringe Veränderungen auch an der Mitralis. Perikard frei. Leber: schöne Muskatnusszeichnung. Milz: vergrössert, starke Stauung. Blande Infarkte, teilweise bereits bindegewebig verändert. Niere: trübe Schwellung, ältere Infarkte. Linkes Ohr: Vereiterung des Mittelohrs.

Bakteriologisch (Verfasser): Aus Herzblut, Leber, Milz, Herzklappen, Infarkten wachsen rein oder mit anderen Bakterien sehr kleine gramnegative Diplokokken, die sich nach Wachstum und Gärvermögen sehr ähnlich wie die oben beschriebenen verhielten. Eine dem Hygienischen Institut der Universität Berlin übergebene Testkultur wurde bezüglich Form, Wachstum, Verhalten auf Neutralrotagar, Gärungsvermögen als krassusähnlich bestätigt. Es dürfte sich also bei dem auch sonst sehr ähnlichen Falle um Diplococcus crassus oder einen nahen Verwandten handeln.

Blutuntersuchung fand erst im Ausgang der Krankheit statt. Am 17. 3. 1919 wurden festgestellt: 46 560 Leukozyten, 2 980 000 Erythrozyten, mässig Polychromasie und basophile Punktierung, vereinzelte Normoblasten, Aniso- und Poikilozytose, reichlich Blutplättchen, Hb. 45 pCt., Index = 0,75. Am 22. 3. 1919 wurden gefunden: 55 060 Leukozyten, 2 930 000 Erythrozyten, ähnliches rotes Blutbild. Wie die genaueren Zahlen der Tabelle 2 zeigen, bestand innerhalb der neutrophilen Zellklasse ausgesprochene jugendliche Kernverschiebung und absolute Zunahme, dagegen relative Verminderung. Es wurde bereits am 17. 3. trotz heruntergehenden Fiebers die Prognose ernst gestellt.

Tabelle 2.

Datum	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Neutrophile				Lymphozyten	Monozyten			Plasmazellen	Reizformen
				Myelozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige		Gr. Mononukleäre	Atypische	Makrophagen		
17. 3. 19	46 566	—	1	—	3	13	33	14,5	18	9	8,5	—	—
22. 3. 19	55 060	—	0,4	—	4	16,6	37,7	10,5	12,3	11,9	6,6	—	—

Gesamtmonozyten: 35,8 bzw. 30,8 pCt.

Die Monozyten entsprachen durchaus den im Falle 1 beschriebenen, doch trat die Gr. Monozytose hier gegenüber der septischen Granulozytenreaktion etwas in den Hintergrund; sehr möglicherweise haben vorher zeitweise ausschliesslichere Monozytosen bestanden, da diese Zellen auf dem Höhepunkt ihrer Entwicklung waren, während die Neutrophilen und ihre Verschiebung zunahmen. Die Makrophagen waren teilweise noch grösser als im ersten Fall und konnten selbst Haufen von Zellen, Detritus und galligen Pigmenten enthalten, die ihre Herkunft aus Milz

und Leber direkt bewiesen. Die Oxydasereaktion war bei allen Monozyten negativ, dagegen auch in diesem Falle die Reaktion der gefressenen und schon weit abgebauten Neutrophilen aufs schönste positiv.

Ausstriche von Herzblut, Milz, Leber und Knochenmark enthielten zahlreiche Monozyten und Makrophagen; ausserdem rein oder mit Kolibakterien die Diplokokken.

Histologisch fanden sich die gleichen Bilder wie bei Peters, nur für die Leber auf die äusserste Peripherie der Azini beschränkt, während die Mitten mehr in ein verödetes zellarmes Stauungskapillarnetz verwandelt waren. Die Verknüpfung der Sternzellen zu anastomosierenden, proliferierenden Synzytien war oft noch deutlicher, die Kapillaren peripher teilweise direkt verstopft mit den sich ablösenden und freien Monozyten und Makrophagen. Granulozytenanhäufungen fanden sich herdweise in den Kapillaren der Azini, aber auch in den Gefässen der Leberkapsel; Monozyten waren dagegen im interazinösen Bindegewebe nur in den weiteren Gefässquerschnitten vorhanden. Die Milz war weithin verödet, in ein zellarmes hyalines Bindegewebe verwandelt, die äussere Kapsel kaum beteiligt. In den weiten Bluträumen waren Granulozyten und Plasmazellen sehr angereichert, durchsetzt mit Monozyten und Makrophagen. Die Pulpa war an den nicht verödeten Stellen weit unübersichtlicher wie im Falle Peters. Ueberall sah man die wirr durcheinander stehenden länglichen oder polymorphen hellen Kerne der vermehrten Retikulo-Endothelien, unter ihnen zahlreiche fixe und sich ablösende Makrophagen, besonders auch mächtige Erythrophagen. Die Lymphfollikel waren oft noch mehr aufgelöst wie im Falle Peters, dennoch gut abgesetzt gegen das Pulpagewebe und bestanden fast nur aus reinen kleinen und grossen Lymphozyten ohne Makrophagozytose.

Epikrise: Von einem Unterschenkelgeschwür ging eine septische Erkrankung aus, die sich erst in den Gelenken, später aber auch im Herzen auf den Aortenklappen lokalisierte. Der Verlauf des Prozesses war ein sehr chronischer. Anämie, Leber- und Milzschwellung, Infarkte von Milz und Nieren begleiteten die dauernde Ueberschwemmung der Blutbahn mit infektiösem und thrombosierendem Material vom Herzherde. Dieser chronische Reiz des retikulo-endothelialen Systemes führte zu einer starken Proliferation mit Ablösung und Ausschwemmung von Monozyten und Makrophagen, die vermutlich durch die Stauungserweiterung der Gefässe noch begünstigt wurde. Der Erreger war wie im Falle Peters ein krassusähnlicher Diplokokkus, so dass auch die besonderen Eigenschaften gerade dieses Diplokokkus an der Entstehung des ausgeprägten Blutbildes mitgewirkt haben könnten.

Beide Fälle sind also im ganzen durchaus ähnlich und eindeutig in ihren Ergebnissen.

Derartige endotheliale Reaktionen der Milz und Leber waren in experimentellen Arbeiten seit langem bekannt, sind aber erst durch die Ribbert'schen Karmininjektionen und die Arbeiten der Aschoff'schen Schule in den Brennpunkt der Diskussion gekommen, besonders seit Aschoff-Landau das ganze reagierende Zellsystem sehr glücklich als retikulo-endothelialen Stoffwechselapparat der in der Blutbahn liegenden Organe (Milz, Leber, Knochenmark, Drüsen usw.) zusammenfassten. Mc Nee (27), Lepehne (28) zeigten durch Milzexstirpation bei geeigneten Tierarten, Vögel, Ratten, das vikariierende Eintreten des „Sternzellenapparates" für die ausfallende retikuläre Milzpulpa.

Aschoff und Kiyono (6) bezeichneten die in abgebundenen Gefässen, besonders den inneren Körpervenen, reichlich gefundenen freien Karminzellen, die den hier beschriebenen Makrophagen entsprechen, als „Histiozyten" und identifizierten sie ihrerseits mit den Blutmonozyten, deren histiogene Entstehung damit gesichert schien. Nachdem Goldmann (Pyrrolzellen) und Pappenheim aber wiederholt darauf hinwiesen, dass die peripheren Blutmonozyten auch bei längerer Injektion stets frei von Vitalfarbstoffen gefunden wurden, glaubte auch Kiyono (26), wie erwähnt,mehrere Arten von Monozyten nach ihrem Verhalten gegenüber der vitalen Speicherung unterscheiden zu sollen. Meines Erachtens darf auf die makrophagische Funktion hin kein durchgreifender Unterschied unter sonst gleichen Zellen gemacht werden. Verfasser (29) zeigte bereits früher in einer Arbeit über Sternzellen, dass diese nur als funktionelle Stadien des Kapillarendothels aufzufassen seien und dass bei phagozytärer Inanspruchnahme allmählich alle die kleinen schmalen dunkelkernigen Endothelzellen in voluminösere, hellkernige Sternzellentypen verwandelt würden. Deshalb dürften auch die verschiedenen Monozyten des peripheren Blutes, soweit sie den gleichen Typus zeigen, wie in den beschriebenen Fällen, nur eine Zellart in verschiedenem Funktionszustande sein. Die Erklärung dafür, dass die grösseren Makrophagen gewöhnlich im peripheren Blute fehlen, ist bereits von Aschoff durch den Nachweis der zahlreichen abgefangenen Histiozyten in den Lungenkapillaren befriedigend gegeben. Gerade in diesem Zusammenhange erscheint mir das Vorhandensein einer sehr erheblichen Stauung[1]) in beiden Fällen ein sehr begünstigendes Moment für die Zellausschwemmung in das periphere Blut.

Aehnliche Fälle sind meines Wissens in der Literatur kaum mitgeteilt. Vergleichbar ist vor allem ein Fall von Rowley (30), der aber ätiologisch unklar blieb. Die Diagnose lautete: „fatal anemia"; Herzgeräusche, Leber- und Milzschwellung sind notiert. Die Zahl der Leukozyten stieg schliesslich auf 800 000 mit zeitweise 54,4 pCt. „Gr. Lympho-

---

1) Stendemann, Fol. haemat., Bd. XVIII, 1914, fand besonders starke Phagozytose in der Stauungsmilz.

zyten", nach den zahlreichen und schönen Abbildungen ähnliche Monozyten mit allen Zeichen der Makrophagozytose, über deren Ablauf im überlebenden Präparat genaue Beobachtungen mitgeteilt werden. Leede (31) fand bei Endocarditis ulcerosa 5—16 pCt. sehr merkwürdige Zellen, bei einer Gesamtzahl von 15—60 000 Leukozyten, die er als Phlogozyten bezeichnete; auch diese ähneln nach den Abbildungen den atypischen Monozyten meiner Fälle mit stärker bereits verdauten makrophagischen Einschlüssen. Das vereinzelte Auftreten endotheloider Elemente von spindeligen Formen ist dagegen häufiger berichtet. Patella (15) gibt in seinen Monographien zahlreiche, technisch nicht immer ganz einwandfreie Bilder. Verfasser (17) bildet im „Blutbild" bereits als linksstehenden (jugendlichen) atypischen Gr. Mononukleären eine regelrechte Endothelzelle vom Sternzellentypus ab. Kraus (32) lenkte die Aufmerksamkeit weiterer Kreise auf derartige Endothelien durch Demonstration eines Falles aleukämischer Megalosplenie nach Röntgenbestrahlung. Daraufhin haben Netousek (33), Krizenecky (34), Kacnelson (35) u. a. klinisches und experimentelles Material beigebracht, das das vereinzelte Vorkommen von Endothelien ziemlich häufig bei Infektionen, auch Herzaffektionen, Tumoren usw. zeigte. Zu einer Verknüpfung mit den Monozyten reichten die spärlichen Zellen wohl nicht hin, doch gibt z. B. auch Netousek (36) nach zahlreichen Experimenten die Möglichkeit eines direkten Zusammenhanges zu. Auch Hynek soll gerade bei Endokarditisfällen die Endothelien gesehen haben (zit. bei Krizenecky).

Die Fälle Leede, vielleicht auch Rowley, zeigen mit der Duplizität der hier mitgeteilten Fälle, dass für das Zustandekommen der aussergewöhnlichen endotheloiden Blutbilder die schwere Herzaffektion, die Infektion und die durch beide bewirkte Stauung und Hyperplasie des retikulo-endothelialen Apparates eine besondere Rolle spielen. Die Ueberleitung zu diesen Bildern bieten die hohen, selbständigen Monozytosen ohne Makrophagozytose, die selbst den Hämatologen noch wenig bekannt zu sein scheinen, obgleich sie bei grösserem Material doch hin und wieder gefunden werden. Ich stelle daher einige besonders bezeichnende Fälle meines Materiales zusammen (Tabelle 3).

Tabelle 3.

Krankheit	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Neutrophile				Lymphozyten	Monozyten
				Myelozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige		
1. Malaria tertiana	5 000	—	1	—	6	4	26	30	33
2. Latente Tuberkulose	8 000	0,5	0,5	—	—	4,5	32,5	24,5	37,5
3. Mensenterialdrüsen-Tbk.	vermehrt	—	0,5	—	9,5	5,5	7,5	23,5	53,5
4. Atypische Sepsis	vermindert	—	—	—	—	—	—	35	65
5. Monozytenleukämie	43 000	—	0,2	—	1,2	0,2	13,2	10,4	74,6

Fall 1 (Soldat): Bekannte Gr. Mononukleose der Malaria kurz nach dem Anfall.

Fall 2: Zufallsbefund bei Unfallgutachten. 30jähr. Mann mit Nierenaffektion leichten Grades nach Unfall, Verdacht auf Tbc. incipiens (linke Spitze). Einige der sonst typischen Monozyten enthielten Erythrozyten.

Fall 3 (Soldat): Tuberkulöser Mesenterialdrüsentumor mit Darmperforation; Sepsis. Vereinzelte Makrophagen und Endotheloide.

Fall 4 (junges Mädchen): Atypische Sepsis mit eigenartigem völligem Granulozytenschwund. Viele atypische und vakuolisierte Formen[1]).

Fall 5: Zum Vergleich das Blutbild der Monozytenleukämie Fall Reschad und Schilling (7): Fast nur Uebergangsformen; vereinzelt atypische; ganz selten Makrophagen.

Der Unterschied zwischen Fall 1—4 Monozytosen und Fall 5 Monozytenleukämie liegt, abgesehen von der unbekannten Aetiologie, in dem echt hyperplastisch infiltrierenden Wachstum der Monozyten, das nur bei der Leukämie beobachtet wurde. Sehr interessant und wichtig war, dass der Fall 3, der durch plötzliche Kolisepsis zur Sektion kam, in Leber und Milz in schönster Weise die Reaktion und Proliferation des retikulo-endothelialen Apparates gerade wie die beschriebenen Fälle zeigte. Auch bei der Monozytenleukämie wurden die gleichen Bilder der Vermehrung der Sternzellen und der Milzpulpaendothelien, nur in noch höherem Grade, aber mit geringerer Phagozytose gefunden. Diese Fälle bilden also das beste Bindeglied zwischen den einfachen Monozytosen durch typische Monozyten zu dem Spezialfall der Monozytose mit Makrophagozytose, der nur eine funktionelle Abart darstellt.

Bemerkenswert ist ferner, dass in allen den erwähnten Fällen kein Zusammengehen der Monozyten weder mit Lymphozyten noch mit Leukozyten zu erweisen war, vielmehr ganz unabhängig leukozytäre oder lymphozytäre Reaktion verschiedener und nur geringer Grade bestand.

Die Monozyten verhalten sich also in allen Punkten wie ein eigenes Zellsystem mit isolierter Reaktion auf Reize. Sie besitzen ihre eigenen reifen und Altersformen im normalen Blut, die Gr. Mononukleären und „Uebergangsformen". Sie verursachen eigene Leukozytosen, die Monozytosen. Sie machen bei den stärkeren Graden eine Verjüngung des Zellbildes mit Auftreten basischeren Protoplasmas und jugendlicherer nukleolenhaltiger Kerne durch. Sie treten bei extremen Vermehrungen mit eigenen Stammformen in das Blut, den endotheloiden Typen. Sie besitzen ein eigenes Stammgewebe, das retikulo-endotheliale System, welches gänzlich von den eigentlichen Stamm-

1) Das Präparat wurde mir von Herrn Oberarzt Dr. Jungmann freundlichst überlassen.

herden der Lymphozyten und Myelozyten zu sondern ist. Sie besitzen eine eigene Protoplasmakörnung, die feine azurophile Bestäubung, eine besondere Funktion, die Makrophagozytose, die sie [wie z. B. die Neutrophilen die Bakterienphagozytose[1])] bei besonderer Anforderung ausüben. Schliesslich vermögen sie isoliert hyperplastisch zu entarten und eine eigene infiltrierende Leukämie zu erzeugen, die Monozytenleukämie von Reschad und Schilling (7).

Entgegen den Ansichten der Unitarier (Weidenreich, Maximow, Tschaschin) besteht innerhalb dieses Zellsystems kein Zusammenhang, noch wirkliche Aehnlichkeit mit dem echten Gr. Lymphozyten Ehrlich's. Weder liess sich im Blute noch in den inneren Organen eine der Vermehrung entsprechende Hyperplasie des lymphatischen Systemes nachweisen, noch ging bei längeren Monozytosen daraus eine vermehrte Bildung kleiner Lymphozyten (Patella) hervor. Die jüngeren Stadien unterschieden sich sehr ausgeprägt von den Lymphoblasten. Entgegen der Meinung der Dualisten besteht weder ein direkter (Ziegler), noch mehr indirekter (Ehrlich, Türk, Nägeli) Zusammenhang mit den leukoblastischen Vorstufen, von denen sie durch Fehlen der Oxydasereaktion und der neutrophilen Granula getrennt sind. Wenn die beiden anderen Zellsysteme in letzter Linie vielleicht auch auf endotheliale Stammzellen zurückzuführen sind (M. B. Schmidt, Schridde), aus denen sie an ihren Entstehungsorten durch eine längere Kette von Zwischenstufen (Leukoblasten-Myelozyten bzw. Lymphoblasten-Gr. Lymphozyten) hervorgehen, so ist dieser Weg bei den Monozyten jedenfalls ein eigener kürzerer, der nicht über die eine oder andere Form der anderen Systeme führt, und die Entwicklung findet an ganz anderen Stellen statt. Entgegen den Ansichten Patella's handelt es sich nicht um eine tote Abschilferung eines verbrauchten Arterienendothels, sondern um eine aktive, teilweise mitotische Produktion von bestimmten Endothelbezirken aus, ähnlich wie sich die Exsudatmonozyten aktiv aus Serosaendothel und mesenchymatischen Bindegewebselementen örtlich entwickeln (Verfasser, Weidenreich-Schott, Scecsi, Lippmann und Plesch u. a.). Klinisch sind nicht die direkten Gefässerkrankungen, Arteriosklerosen usw. (Patella), sondern chronische infektiöse Prozesse, die sich in der Blutbahn abspielen, die Ursachen der starken Monozytosen. Die Bedeutung dieser Proliferation dürfte in der Schutzfunktion des retikulo-endothelialen Zellsystemes liegen [für „Sternzellen“ Nathan, Verfasser (29)]. Für die klinische Betrachtung bleibt der Trialismus, die vollkommene Trennung der drei Leukozytensysteme, die gegebene Lehre, denn selbst für einen gemässigten Unitarismus, wie ihn Pappenheim

1) Uebrigens phagozytieren auch Neutrophile gelegentlich grössere Bestandteile, Erythrozyten usw.

zuletzt vertrat, für eine gemeinsame amöboide Zwischenform aller Leukozyten nach der Endothelzelle, fand sich kein Anhaltspunkt: die leukozytären Zellformen, die wir im Blute des erwachsenen Kranken finden, sind jedenfalls stets in einer der drei Richtungen bereits differenziert bis zu ihren Stammformen hinauf.

Schlusssätze.

1. Zwei Fälle von Endocarditis ulcerosa lenta durch Diplococcus crassus bzw. einen nahen Verwandten zeigten bis zum Tode ungewöhnliche Monozytose (bis 52,7 bzw. 35,8 pCt.) mit zahlreichen Makrophagen ohne Zusammenhang mit lymphatischen oder myeloischen Zellreizungen.

2. Die Monozyten bildeten eine lückenlose Reihe von den typischen Gr. Mononukleären des normalen Blutes über atypischere protoplasmareiche Zellen bis zu spindeligen endotheloiden Elementen. Ihre Einheit war durch die charakteristische Kernstruktur und das undurchsichtige, fein azurophil-bestäubte Protoplasma gegeben. An der Phagozytose beteiligten sich alle Stadien.

3. Die gleichen Zellen wurden histologisch in Leber, Milz und Knochenmark in starker Vermehrung frei und als endotheloide Elemente vom Typus der Kupffer'schen Sternzellen, sich ablösend von dem proliferierten und makrophagischen Retikulo-Endothel, wiedergefunden, ohne dass sich ein Zusammenhang mit lymphoblastischen oder myeloischen Keimzentren ergeben hätte.

4. Die Monozyten sind daher ein eigenes drittes Zellsystem neben Lymphozyten und Granulozyten, das klinisch für sich zu beachten und zu werten ist. Ihre Vermehrung deutet auf Schutzvorgänge gegen chronische Infektion (bzw. Intoxikation) der Blutwege.

Literaturverzeichnis.

1) Pappenheim, Fol. haemat. Bd. 21. H. 2 u. 3. 1917. — 2) Naegeli, Lehrbuch. 2. Aufl. 1912. — 3) Rieux, Fol. haemat. Bd. 10. H. 1 u. 2. 1910. — 4) V. Schilling, Fol. haemat. Bd. 7. 1909. — 5) Pappenheim und Ferrata, Fol. haemat. Bd. 10. H. 1. 1910. — 6) Aschoff und Kiyono, Fol. haemat. Bd. 15. H. 3. 1913. — 7) Reschad und V. Schilling, Münch. med. Wochenschr. Nr. 36. 1913. — 8) Pappenheim, Virch. Arch. 1900. — 9) Paremusoff, Fol. haemat. Bd. 12. H. 2. 1911. — 10) Weidenreich, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 73. 1911. — 11) Weidenreich und Downey, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 80. 1912. — 12) Maximow, Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. Suppl. Bd 5. 1902 u. Bd. 38. 1905. — 12) Tschaschin, Fol. haemat. Bd. 18. 1913. — 13) Szecsi, Fol. haemat. Bd. 13. 1912. — 14) Türk, Vorlesungen. Wien 1904. — 15) Patella, Monographie. Siena 1910, Imprim. St. Bernardin. Tommasi n. 12, 191. — 16) Frumkin, Fol. haemat. Bd. 12. 1911. — 17) V. Schilling, Leitfaden. 1912, G. Fischer. Angewandte Blutlehre. Mense, Tropenkrankheiten. 2. Aufl. 1914. — 18) Fleischmann, Fol. haemat. Bd. 20. 1915. — 19) Hirschfeld, Diskuss. z. Citron, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 7. 1914. S. 332. — 20) Bingel, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 49. 1916. — 21) V. Schilling, Münch. med. Wochenschr. Nr. 5. 1916. — 22) V. Schil-

ling, Fol. haemat. Bd. 7. 1909. — 23) Schott-Weidenreich, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 74. 1909. — 24) Lippmann und Plesch, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 118. 1917. — 25) Brass-Weidenreich, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 82. 1913. — 26) Kiyono, Fol. haemat. Bd. 18. H. 3. 1913. — 27) Mc Nee, Med. Klinik. Nr. 28. 1913. — 28) Lepehne, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 27. 1914. — 29) V. Schilling, Virch. Arch. Bd. 196. 1909. — 30) Rowley, Journ. of exper. med. Vol. 10. 1908. — 31) Leede, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Hamb. Staatskrankenh. Bd. 12. 1911. — 32) Kraus, zit. bei Pappenheim und Fukushi, Fol. haemat. Bd. 14. 1913. — 33) Netousek, Fol. haemat. Bd. 17. 1913. — 34) Krizenecky, Fol. haemat. Bd. 21. 1917. — 35) Kacnelson, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 128. H. 2. 1919. — 36) Netousek, Fol. haemat. Bd. 19. 1914. — 37) Hynek, Fol. haemat. Bd. 13. 1912.

XXI.

Untersuchungen über Ruhr.

IV. Die Bedeutung der Agglutination für die Ruhrdiagnose.

Von

Dr. **R. Hamburger,**
Assistent der Universitäts-Kinderklinik, Berlin.

Obwohl aus früherer (1) und der letzten Zeit eine Reihe von Veröffentlichungen vorliegen, die sich mit der Frage der Agglutination bei Ruhr beschäftigen — ich nenne vor allen von jüngeren Arbeiten die von Friedemann (2) und seinen Mitarbeitern Steinbock (3), Dünner (4) und Lauber (5), ferner die von Schiemann (6), Jacobitz (7), Schmitt (8), v. Friedrich (9), Ungermann und Jötten (10) — möchte ich die diesbezüglichen und bisher nicht veröffentlichten Ergebnisse unserer Feldtätigkeit aus den Jahren 1916/17 doch mitteilen. Gegenüber den bisherigen Mitteilungen erscheint unser Material recht gross; es umfasst nämlich etwa 400 erzüchtete Ruhrstämme und 1000 Kranke. Die Veröffentlichung sieht ihre Berechtigung darin, dass die Erfahrungen auf diesem Gebiet noch nicht die verdiente Verbreitung und Anwendung gefunden haben. An unserem nicht geringen Material erweisen sich von neuem Gesetzmässigkeiten sowie Ausnahmen für die diagnostische Verwertbarkeit der Agglutination bei der Ruhr. Unsere Befunde decken sich vielfach mit den Ergebnissen und Forderungen der genannten Autoren.

Die in unserem Thema angekündigte Erörterung kann sich, was die Diagnose der Ruhrstämme betrifft, kurz fassen. Die Notwendigkeit, die Diagnose eines kulturell als Ruhr erscheinenden Bakteriums durch serologische Bestimmung abzuschliessen und zu sichern, ist allseitig anerkannt. Hierfür gelten die allbekannten Regeln. Nur einige Worte über das Technische. „Orientierende“ Agglutination, im hängenden Tropfen selbst in feuchter Kammer, sind nicht zu empfehlen, da viele Ruhrstämme erst nach längerem Aufenthalt im Brutschrank agglutiniert werden. Nur Röhrchenagglutination, die auch Lentz empfiehlt, und Ablesung mit blossem Auge. Verweildauer bis zu 20—24 Stunden im Brutschrank; wird gelegentlich noch deutlicher bei folgendem, mehrstündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur. Aufschütteln des häutchenartigen Sedimentes oder der Flocken durch sanftes Schwenken.

Unspezifischen Ausflockungen ist besonders bei Verwendung von Immunseren vom Pferd und Esel Beachtung zu schenken; immer Kontrollen von Normalserum der gleichen Tierart. Kaninchensera sind vorzuziehen. Für Agglutinationen im Gebiet der Typhuskoligruppe physiologische Kochsalzlösung immer mit $^1/_2$ pCt. Karbolzusatz; in den karbolisierten Serumverdünnungen werden, besonders bei Lupenbetrachtung, täuschende, feine Flocken — durch Auswachsen der Bakterien usw. entstanden — vermieden. Erleichterung bei grösserem Betrieb durch vorrätig gehaltene, mit Karbolkochsalzlösung angesetzte Serumverdünnungen. In sterilen Kölbchen kühl und dunkel bewahrt, haltbar. Oefters Prüfung auf Hemmungszonen und Wirksamkeit.

Den zu untersuchenden, kulturell einwandsfreien Stamm schwemmen wir vom Schrägagar mit 1—$1^1/_2$ ccm Karbolkochsalzlösung durch Schütteln und Drehen ab, fügen je einen Tropfen der Bakterienaufschwemmung zu jedem Serumröhrchen hinzu. Probeagglutination $^1/_{100}$ und $^1/_{200}$, Hauptagglutination mit den vorrätigen Serumverdünnungen je nach Titer in den Sätzen $^1/_{100}$, $^1/_{500}$, $^1/_{1000}$, $^1/_{2000}$ usw. Bakterienabschwemmungen mehrere Tage haltbar; vor Benutzung Prüfung auf Spontanklumpung. Ein Tropfen aus einer 1 ccm-Pipette etwa gleich 0,05 ccm.

Mit dieser Technik serologische Bestätigung typisch agglutinabler Dysenteriestämme schnell und sicher durchzuführen; unsere Dysenteriestämme wurden von Pseudodysenterieserum meist nur in geringem Grade mitagglutiniert. Bei den Pseudodysenteriestämmen (mannitsäuernden) bekannte Widersprüche zwischen kulturellem Verhalten auf Maltose-Saccharose-Nährböden und serologischer Beeinflussbarkeit durch agglutinierende Y-Flexnersera. Meist auch Doppelagglutinationen bis zu grossen Höhen. Systematisch bessere Einteilung durch Immunsera der Pseudodysenterierassen A—H nach Kruse. Für praktische Diagnostik genügt Zuweisung zur Pseudodysenterie ohne Unterklassen. Wird mannitsäuernder Ruhrstamm von Y-Flexnerserum genügend hoch und spezifisch agglutiniert, gehört er zur Pseudodysenterie schlechthin. Versagt der Nachweis auch unter Anwendung von Y-Flexnerserum anderer Herkunft, Prüfung mittels der Immunseren A—H auf genügend definierende Beziehungen zu einem oder mehreren dieser Seren. Die Rassen A—H scheinen den Formenkreis der Pseudodysenterie noch nicht zu erschöpfen, wobei die Zugehörigkeit des neuerdings von Kruse aufgestellten Typs I zur Pseudodysenterie unsererseits nicht anerkannt werden kann. Man findet nämlich gelegentlich von den vorhandenen Pseudodysenterieseren nur minimal agglutinierte, kulturell typische Stämme, die ausschliesslich vom Patienteneigenserum erheblicher beeinflusst werden. Allgemeinbedeutung dieser Sonderpseudodysenteriestämme jedenfalls gering.

Anders steht es möglicherweise mit der Erregerrolle von neu beschriebenen Bakterien, eben denen, die Kruse als Pseudodysenterierasse I (11), J. Schmitz (12, 13) sowie Lampl (14) als Schmitzstämme,

Bauch (15) sowie Gehrmann als Salasiewstämme beschrieben haben. In zwei Arbeiten Gehrmann's (16, 17) findet man die Stämme und die Frage nach ihrer ätiologischen Bedeutung ausführlich erörtert. Bei ihrer Diagnostik ist ein Verfahren, das Hamburger und Bauch (18, 19) nach den Studien von O. Porges an Kapselbakterien als „Kochagglutination" in die Ruhrdiagnostik eingeführt haben, von ausschlaggebender Bedeutung. Nach einstündigem Erhitzen einer Bakterienaufschwemmung im Dampftopf, werden diese nativ nahezu inagglutinablen Bakterien, die sich kulturell wie Dysenteriebazillen (jedoch mit starker Indolbildung) verhalten, durch eigene Immunsera spezifisch bis zu grossen Höhen agglutiniert. Bei den Kranken, die diese Stämme ausscheiden, fanden wir im Serum keine Agglutinine gegen die Salasiewstämme im nativen Zustande. Es wäre nach Patientenagglutininen gegenüber diesen Stämmen in gekochtem, d. h. optimalem Ausflockungszustande zu fahnden. Die „Kochagglutination" ermöglicht auch ohne erheblicheren Nährbodenverbrauch und Zeitverlust durch Passagen die spezifische Erkennung in- und schweragglutinabler echter Dysenteriestämme.

Für die Technik des Nachweises von Serumagglutininen beim Ruhrkranken (Ruhrwidal), wäre hervorzuheben, dass wir, wegen der mitunter verschiedenen Agglutinabilität und des differenten Rezeptorenapparates besonders bei der Pseudodysenterie, beim Ruhrwidal mit Bakterienmischaufschwemmungen arbeiten. Wir stellen sie durch Vereinigung der Abschwemmungen von mindestens je vier durchschnittlich agglutinablen Dysenterie- und Pseudodysenteriestämmen vom Agarröhrchen her. Im übrigen Technik wie vorher geschildert, d. h. Serumverdünnung mit Karbolkochsalzlösung 1:50, 1:100, 1:200 in doppelter Reihe, je eine Reihe mit einem Tropfen der Dysenterie- bezw. Pseudodysenteriemischung versetzt. Verweildauer, Ablesung usw. wie vor. Von der letzten Serumverdünnung 2 ccm als Ausgangsverdünnung zur event. Weitertitration am nächsten Tage aufheben. Für gute Ergebnisse Auswahl der verwandten Stämme wichtig. Agglutinabilität verliert sich oft im Laufe der Fortzüchtungen. Alte Sammlungsstämme meist wenig brauchbar. Besser frisch gezüchtete, die vom agglutinierenden Tierimmunserum total in Form grober Haufen oder eines häutigen Sedimentes mit vollständig klar darüber stehender Flüssigkeit ausgefällt werden. Oefterer Ersatz bei Nachlassen erforderlich.

An das Auftreten „grobflockiger" Agglutination knüpft sich die Forderung Friedemann's u. a. nur „grobflockige Agglutination" beim Ruhrwidal als beweisend anzusehen. Man kann dem mit gewissen Einschränkungen zustimmen. Selbstverständlich ist der Begriff „grobflockig" nur bedingt zu verwerten, da er ja keine absolute, sondern nur eine subjektive Grösse darstellt. Ebenso mag dahingestellt bleiben, ob für das Auftreten grobflockiger Agglutination und der Sedimentation, die eine noch deutlichere und übergeordnete Form einer vollständigen und

energischen Ausflockung darstellt, qualitative oder nur quantitative Verhältnisse des Krankenserums massgebend sind. Ich meine, dass die „Grobflockigkeit“, passende Stämme vorausgesetzt, nur eine Funktion der Mächtigkeit und Menge der Patientenagglutinine ist und insofern allerdings charakteristisch als Agglutinine in solcher Stärke nur bei Ruhrkranken und nicht bei anderen Erkrankungen oder bei Ruhrschutzimpfungen auftreten. Demzufolge ist ihr Auftreten auch noch an eine zeitliche Einschränkung geknüpft: etwa 2 Monate nach dem Ruhrinfekt pflegt die Mächtigkeit der Agglutinine in dem Masse abzunehmen, dass es nicht mehr zur grobflockenden Agglutination kommt. Bleiben die Agglutinine weiterhin eindeutig, wenn auch feinkörnig, so ist ihnen Beweiskraft für die Ruhrerkrankung nicht abzusprechen.

Unter der Voraussetzung einer vollkommenen Ausflockung oder der Grobflockigkeit, können wir im allgemeinen den alten beweisenden Grenzen für $^1/_{50}$ für Dysenterie und $^1/_{100}$ für die Pseudodysenterie zustimmen. Abgesehen von den Ergebnissen bei den ruhrbazillenpositiven Kranken fanden wir sie durch eine grosse Reihe von Kontrollen bei Gesunden und andersartig Erkrankten gesichert.

Die Verhältnisse, die zu unbefriedigenden Bazillenbefunden im Ruhrstuhl führen, sind grossenteils bekannt. Hamburger (19) konnte zeigen, dass frisch nach der Defäkation kulturell positive Ruhrstühle nach 3 Std. nur noch zu 60 pCt., nach 6 Std. nur noch zu 30 pCt. und nach 12 Std. in der Regel negativ waren, wenn sie nicht kühl aufbewahrt und versendet wurden. Die gleichen Stühle gaben kalt bewahrt nach 12 Std. 100 pCt., nach 24 Std. 80—90 pCt., nach 48 Std. 60 pCt. positive Ergebnisse. Ich erkläre die Erscheinung so, dass in der Kälte bei Behinderung von fermentativen, Gärungs- und Fäulnisvorgängen und der Verzögerung jeglichen bakteriellen Wachstums, Ruhr- und Kolikeime im ursprünglichen zahlenmässigen Ausscheidungsverhältnis verbleiben, während in der Wärme die Ruhrkeime vom B. coli und der „sekundären Flora des alternden Ruhrstuhles“ überflügelt werden. Praktisch ist daher die kulturelle Untersuchung eines nicht kühl bewahrten, älter als 6 bis 12 stündigen, Ruhrstuhles fast aussichtslos. Aus diesem Grunde allein kommt dem Ruhrwidal eine grosse Bedeutung zu.

Die allgemeine Technik, die beweisenden Grenzwerte usw. sind anfänglich ausgeführt. Uns bewährte sich bei der Beurteilung der Beweiskraft eines Ruhrwidals am meisten: Verwendung von zu grober Ausflockbarkeit neigenden Stämmen; 0,5 proz. Karbolkochsalzlösung für die Serumverdünnungen; Vergleich der verschiedenen gleichzeitig angesetzten Sera mit klinischer Berücksichtigung der Erkrankung der Serumspender; der graduelle Abfall der Reaktion. Spezifische Agglutinationen in stärkeren Konzentrationen grob, allmählich abfallend; unspezifische Agglutinationen von der Serumverdünnung verhältnismässig unabhängig mit durchgängig zarten Schwebeteilchen; das vorsichtige Aufschütteln vor der Ablesung.

150 Kranke mit Dysenteriebazillennachweis, deren Serum z. T. wiederholt untersucht werden konnte, liessen bezüglich des Auftretens von Agglutininen folgendes erkennen: Der Beginn des Auftretens liess sich bei einer Reihe von Kranken wegen unsicherer Angaben und nicht scharfen Einsetzens der Krankheitserscheinungen nicht ganz genau bestimmen, ist auch tatsächlich schwankend. Bei etwa einem Viertel der Fälle waren beweisende Werte schon um den 8. Krankheitstag herum, in der Mehrzahl der Fälle in gesteigerter Höhe um den 14. Kranheitstag herum nachweisbar; selten traten sie erst in der 3., ja 4. Krankheitswoche auf. Der Grenzwert von $^1/_{50}$ wurde fast durchweg überschritten. Eine Kombinationskurve für die Agglutinine der Krusefälle verläuft etwa vom 10.—50. Krankheitstag, zwischen dèn Werten $^1/_{100}$—$^1/_{200}$ und $^1/_{400}$—$^1/_{600}$ in der Art einer Kontinua ohne stärkere Schwankungen sowie ohne steile An- und Abstiege. Werte von $^1/_{800}$ und $^1/_{1600}$ sind nicht selten, haben aber immerhin als obere Grenzen zu gelten. Ein einziges Mal sahen wir einen Wert von $^1/_{3200}$. Mit dem Verschwinden der grobflockenden Agglutinine wird man wie gesagt um den 60. Krankheitstag rechnen müssen; wir beobachteten auch früheres Schwinden; z. B. fanden wir zwei Kranke am 20. und 29. Tage ohne Agglutinine, während sie am 11. bzw. am 15. Tag stark positiv waren.

Beim Ruhrwidal bei Pseudodysenteriefällen (80) beobachteten wir im Ganzen das Gleiche, nur sahen wir weniger Frühagglutinine (vor dem 14. Tag), meist geringere Titerhöheu und schnelleres Verschwinden, das sich offenbar aus dem meist kürzeren und leichteren Verlauf der Krankheit erklärt. Wir erwähnten schon, dass bei Infektion mit Sonderpseudodysenteriestämmen gelegentlich ausschliesslich Agglutinine gegen diesen einen Stamm vom Kranken gebildet werden können. Ganz interessant ist die Beobachtung, dass auch bei Ausscheidern von typischen Pseudodysenteriestämmen gegen den eigenen Stamm höherwertige Agglutinine vorhanden sind als gegen gut agglutinable Fremdstämme. Denselben Unterschied zwischen Eigen- und Fremdstämmen konnten wir sogar bei der viel artgleicheren und einheitlicheren Dysenterie machen, sogar bis zu der seltenen, extremen Beobachtung, dass ausschliesslich der eigne Stamm vom Kranken agglutiniert wird. Ueberblicken wir das Ergebnis der Untersuchungen bei unseren bazilleupositiven Kranken, so finden wir, dass zwischen dem 14. und 30. Krankheitstage nur 8—10 pCt. der Kranken keinen Ruhrwidal aufwiesen! Da der Nachweis der Agglutinine mitunter nur während einer kurzen Zeitspanne gelingt, könnte man mit regelmässiger Mehrfachuntersuchung wahrscheinlich noch bessere Ergebnisse erzielen.

Beim Ansetzen jedes Ruhrkrankenserums mit je einer Mischung von Dysenterie- und Pseudodysenteriebazillen beobachteten wir folgende Ausschläge. Bei bazillenpositiven Dysenteriefällen:

a) Ausschliessliche Agglutinine gegen Dysenterie.
b) Hohe Werte für Dysenterie, geringe Mitagglutination für Pseudodysenterie. Die Deutung dieser beiden Formen ist klar; etwa $^3/_4$ unserer Fälle weisen solche Werte auf.
c) Gleich hohe oder annähernd hohe Werte für Dysenterie und Pseudodysenterie.

Deutet nun die Doppelagglutination auf Mischinfektion durch beide Ruhrgruppen hin? Die Frage ist zu verneinen. Es ist eine alte Erfahrung, dass überwiegend Dysenteriefälle ausser Agglutininen gegen die eigene Gruppe auch solche gegen Pseudodysenterie erzeugen. Die Erklärung besteht in dem komplexen agglutinogenen Apparat der Dysenteriestämme, der auch Rezeptoren für Pseudodysenteriestämme umfasst. Bei der Immunisierung von Tieren mit reinen Dysenteriestämmen erhält man Immunsera mit Hauptagglutininen gegen Dysenterie, Nebenagglutininen gegen Pseudodysenterie. Einige eigne Versuche mit Stämmen, die beim Kranken Doppelagglutinine erzeugt hatten, an Kaninchen und Ratten, bestätigten die Doppelwirkung der Stämme auch im Versuchstierserum. Ferner ergaben vielfache kreuzweise Absättigungsversuche nach Castellani dass die Agglutinine gegen Pseudodysenterie in allen diesen Fällen als Mitagglutinine anzusehen waren, die durch das teilweise agglutinogen identische Bakterieneiweiss der Dysenteriebazillen erzeugt worden waren. Endlich fanden wir bei diesen Dysenteriekranken bei sehr gesichertem Bazillennachweis (20) niemals daneben Pseudodysenterie im Stuhl. Gleich hohe Agglutinine gegen Dysenterie und Pseudodysenterie im Krankenserum lassen demnach immer auf alleinige Infektion mit Dysenteriebazillen schliessen.

Bei bazillenpositiven Pseudodysenteriefällen sahen wir wie vorher bei a) und b) ausschliessliche Agglutinine gegen Pseudodysenterie oder mit geringer Mitagglutination gegen Dysenterie. Mitunter streift oder überschreitet die Mitagglutination für Dysenterie die Grenze, die bei alleiniger Anwesenheit von Dysenterieagglutininen für Erkrankung durch Dysenteriebazillen spräche. Die überlegene Höhe der Agglutinine gegen Pseudodysenterie müssen in diesen Fällen, im Verein mit der klinischen Beobachtung des Kranken, für die Diagnose bestimmend wirken. Auf die ausschliessliche Züchtung von Pseudodysenterie bei diesen Fällen gestützt, zeigen uns diese Befunde, dass es eine mechanisch abzulesende Wertung von Agglutininen nicht gibt. Es besteht eine erfahrungsgemässe, aber keine unverrückbar feststehende Grenze, deren Ueberschreiten einen zwingenden Beweis für die Infektion mit dem betreffenden Keim gebracht hätte, sie ist nur eine relative, besonders da die „grobflockige Agglutination" individuelle Deutungen zulässt. Auch hier möchten wir eine Mischinfektion so gut wie gänzlich ausschliessen, denn auch ausserhalb dieser 230 Fälle fanden wir bei mehreren Hunderten von Ruhrzüchtungen nie gleichzeitig Dysenterie und Pseudodysenterie beim gleichen Kranken.

Bei den Fällen mit Pseudodysenteriebazillen im Stuhl ist noch über einen von uns mehrmals beobachteten, merkwürdigen Ausfall des Ruhrwidals zu berichten, nämlich über alleiniges Auftreten von Agglutininen für Dysenterie in grossen Höhen, völliges Fehlen von Agglutininen für Pseudodysenterie. Der Schluss, dass in diesen Fällen etwa die Pseudodysenteriekeime ausschliesslich Agglutinine gegen Dysenterie erzeugt hätten, ist völlig abzuweisen. Dieser Befund erklärt sich m. E. so, dass in diesen Fällen bei nicht geglücktem kulturellem Dysenteriebazillennachweis die Infektion des Kranken doch durch Dysenterie erfolgt ist und dass die Pseudodysenteriebazillen bei diesen Erkrankungen, trotz ihres Vorhandenseins im Darm, eine ganz untergeordnete pathogene Rolle gespielt haben, die bis zur reinen saprophytären Anwesenheit sinken kann. Sie äussert sich eben in der fehlenden Agglutininerzeugung. Dass Dysenteriebazillen im Vergleich mit Pseudodysenterie schwerer züchtbar, d. h. bevor es zur Kultur kommt, leichter vergänglich sind, erwähnt auch Kruse (21). Die Angabe Friedemann's (2) über das Vorkommen von ausschliesslichen Pseudodysenterieagglutininen im Serum von Shiga-Kruse-Kranken kann ich nach unseren Befunden nicht bestätigen.

Wir berichten noch über die Untersuchungen bei etwa 750 Ruhrkranken und -Genesenden, die aus den bekannten Gründen, wie Entfernung des Lazaretts vom Laboratorium, Rekonvaleszenzstadium mit normalen Stühlen, bazillennegativ verblieben waren. Auf den Gesetzmässigkeiten für des Auftreten des Widals und den klinischen Erfahrungen bei bazillenpositiven Kranken fussend, fanden wir die dort geschilderten Verhältnisse bei den bazillennegativen Kranken wieder. Im Ruhrwidal negativ blieben hier vor allem Leute, aus deren Angaben und Krankenblättern hervorging, dass sie nur wenige Tage mit leichten Darmbeschwerden erkrankt waren. Ihre Zugehörigkeit zur Ruhr ist höchst zweifelhaft; sie könnten in das Gebiet chemisch-alimentärer, jedenfalls bakteriell unspezifischer Darmkatarrhe zu gehören. Bei den Kranken mit gegenwärtigen oder offenbaren, aber abgelaufenen klinischen Ruhrerscheinungen beziehen sich die negativen Agglutininbefunde vorwiegend auf Kranke vor dem 14. oder Genesende nach dem 30. Krankheitstage. Unter der letzten Gruppe wieder überwiegen die sehr leichten, kurz verlaufenden Fälle, die nach unseren Erfahrungen fast immer durch Pseudodysenteriebazillen hervorgerufen sind. Bei den bazillenpositiven Pseudodysenteriefällen nämlich sahen wir Erkrankungen mit so oberflächlicher und kurzdauernder Haftung des Virus, dass uns die ausbleibende oder niedrige und kurzfristige Agglutininreaktion verständlich war. Hieraus und aus den Befunden solcher Bazillen bei Gesunden durch andere Untersucher leiten wir auch die Berechtigung unserer Auffassung von der saprophytären Anwesenheit von Pseudodysenterie bei Dysenteriefällen her. Bei leichten, ja abortiven Dysenteriefällen sahen wir das Fehlen von Agglutininen nicht, im Gegenteil fanden wir einige der allerschwersten,

letalen Fälle ohne Agglutininbildung, eine Erscheinung, zu der man bei anderen Erkrankungen Parallelen findet[1]).

Wie bei den bazillenpositiven Fällen wurden auch die negativen genau klinisch beobachtet und verfolgt, um hier gerade die Ergebnisse des Ruhrwidals durch den Verlauf der Krankheit auf seine Brauchbarkeit zu prüfen. An Hand aller Fälle konnte die Erfahrung bestätigt werden, dass alle schweren Ruhrfälle von Dysenteriebazillen hervorgerufen waren, ebenso fast durchweg alle mittelschweren. Pseudodysenteriebazillen waren nur vereinzelt die Urheber von irgendwie erheblichen, mittelschweren Erkrankungen; in ganz erdrückender Mehrzahl veranlassten sie leicht verlaufende Fälle. Niemals sahen wir im Gegensatz zu Dysenteriefällen einen Todesfall bei Pseudodysenterie. Dysenteriebazillen müssen andererseits nicht immer schwere Krankheitsbilder erzeugen, vereinzelt verliefen auch Dysenteriefälle leicht (siehe auch v. Friedrich (9)]. Von Mitteilung klinischer Einzelheiten sehen wir hier ab.

Ich betone diese an einem grossen Material bestätigten Tatsachen ausdrücklich gegenüber anderslautenden Beobachtungen. Irrtümer können in der bakteriologischen Ruhrdiagnose leicht mitspielen (21), (19), besonders wenn der Bakteriologe im Laboratorium abgesondert bleibt und seine Befunde nicht durch das Zusammenarbeiten mit dem Arzt und die Beobachtung des Kranken belebt und beseelt werden. Ein Bazillenbefund im Stuhl allein kann die Aetiologie eines Krankheitsbildes nicht völlig sicher stellen; gerade bei der Ruhr gehören vor allem die nötigenfalls wiederholte Prüfung des Krankenserums dazu, mit der sich die klinische Beobachtung und gegebenenfalls der Sektionsbefund vereinen müssen. Für die Bedeutung des Ruhrwidals zur Klärung der Aetiologie bietet der erwähnte Widerstreit zwischen Pseudodysenteriebefund und Dysenterieagglutininen beim gleichen Kranken und das klare Licht, das die Untersuchung auf Agglutinine für die ätiologisch-klinische Durchdringung der bazillennegativen Ruhrerkrankungen bringt, genügend Beweise. Dass bei den Aerzten das Verlangen nach der Anstellung des Ruhrwidals so gering ist, ist nur mit der trotz mehrfacher Veröffentlichungen herrschenden Unbekanntheit der geschilderten Verhältnisse zu erklären. Gerade in einer Reihe von Arbeiten, die für eine andere als die bekannte bazilläre Ruhrätiologie eintreten, genannt seien die Veröffentlichungen von Kolle und Dorendorf (22), Kindborg (23), Czap-

1) Der Ausfall des Ruhrwidals bei den Kranken ohne geglückten Ruhrbazillennachweis sprach in Uebereinstimmung mit der Klinik in zwei Dritteln der Fälle für Infektion mit Shiga-Kruse-Bazillen, in einem Drittel für Infektion mit Pseudodysenteriebazillen. Bei der Armee, aus der die Fälle überwiegend stammten, herrschte sonst die Auffassung, dass in ihrem Bereiche vorwiegend Flexnerruhr vorkäme. Diese Ergebnisse des Ruhrwidals entsprechen dem Verhältnis von Dysenterie und Pseudodysenterie bei den Ruhrbazillenpositiven dieser Zeit; sie erweisen den epidemiologischen Wert des ausgiebig angewandten Ruhrwidals.

lewski (24), muss man die Anwendung dieser Methode vermissen. Unter diesen Umständen ist es dankenswert, dass Schittenhelm (25, 26) eine Reihe der hier niedergelegten Befunde und andere meiner mündlichen Mitteilungen in seinen Arbeiten bereits bekannt gegeben hat.

Zusammenfassung.

Unter Innehaltung einer bestimmten Technik und mit gewissen Einschränkungen befähigt der Ruhrwidal nach unseren Untersuchungen an etwa 1000 Ruhrkranken in rund 90 pCt. der Fälle:

1. die bakteriologische Aetiologie des einzelnen Ruhrfalles unter ungünstigen bakteriologischen Untersuchungsbedingungen klar zu stellen, d. h. zu entscheiden, ob ein klinischer Ruhrfall von Ruhrbazillen hervorgerufen wird oder nicht;
2. festzustellen, ob der Erreger zur Dysenterie (Typus Shiga-Kruse, mannitnichtsäuernde Ruhrbazillen) oder zur Pseudodysenteriegruppe (Rassen A—H, Typus Y-Flexner, mannitsäuernde Ruhrbazillen) gehört, was von über den einzelnen Fall hinausgehender klinischer, therapeutischer, epidemiologischer Bedeutung ist;
3. die wirkliche ätiologische Bedeutung eines im Stuhl gefundenen Ruhrstammes zu sichern (Divergenz zwischen kulturellem und Agglutininbefund);
4. die Ruhrfrage in dem Sinne endgültig zu lösen, dass, von Sonderfällen abgesehen, klinische Ruhr in unseren Breiten von den bekannten Ruhrbazillen hervorgerufen wird.
5. Die Untersuchung auf Agglutinine im Krankenserum sollte daher nach Möglichkeit bei jedem Ruhrfall angewandt werden.

Literaturverzeichnis.

1) Lentz, in Kolle-Wassermann, Handb. d. Mikroorganismen. — 2) Friedemann u. Steinbock, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 8. — 3) Friedemann, Ebendas. 1917. Nr. 49. — 4) Dünner, Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 46. — 5) Dünner und Lauber, Ebendas. 1916. Nr. 47. — 6) Schiemann, Ebendas. 1916. Nr. 39. — 7) Jacobitz, Ebendas. 1917. Nr. 26. — 8) Schmitt, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 81. H. 1. — 9) v. Friedrich, Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 49. — 10) Ungermann und Jötten, Med. Klinik. 1918. Nr. 14, 15. — 11) Kruse, Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 40. — 12) Schmitz, Ebendas. 1917. Nr. 49. — 13) Derselbe, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 84. — 14) Lampl, Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 30. — 15) Bauch, Zentralbl. f. Bakt. 1918. Bd. 81. — 16) Gehrmann, Inaug.-Diss. Halle 1918. — 17) Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 37. — 18) Hamburger und Bauch, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 32. — 19) Hamburger, Zeitschr. f. klin. Med. 1918. Bd. 86. H. 3, 4. — 20) Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 23. — 21) Kruse, Verhandl. d. Warschauer Kongr. 1916. — 22) Kolle und Dorendorf, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 19. — 23) Kindborg, Berliner klin. Wochenschr. 1917. — 24) Czaplewski, Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 43. — 25) Schittenhelm, Therap. Monatsh. 1918. H. 4. — 26) Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 18.

XXII.

Aus der I. medizinischen Klinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His).

Beitrag zur Frage der Herzgrössenveränderung.

Von

Frieda Linss,
Medizinalpraktikantin.

(Mit 13 Abbildungen im Text.)

Im Jahre 1902 erwähnte Moritz in seiner Arbeit über orthodiagraphische Untersuchungen am Herzen, dass er bei Anwendung von Digitalis bei insuffizienten Herzen keine Veränderungen in der Grösse wahrgenommen hätte, während v. Hösslin in der Kuranstalt Neu-Wittelsbach unzweifelhaft Verkleinerungen des insuffizienten Herzens gesehen haben wollte. — Seitdem fanden sich in der Literatur nur wenige Beiträge über die Grössenveränderung kranker Herzen, wohl aber wurden zahlreiche derartige Beobachtungen am gesunden Herzen angestellt. Namentlich wurde die Wirkung schwerer körperlicher Arbeit auf den gesunden Herzmuskel durch eine grosse Reihe von Autoren studiert (Krehl, Henschen, Schieffer, Külbs u. a.). Dabei spielte die Frage, wie sich die Grösse des Herzens unter dem Einfluss einer einmaligen ausserordentlichen Anstrengung verhielt, eine grosse Rolle. Kienböck, Selig, Beck stellten bei ihren Untersuchungen an Wettschwimmern eine akute Verkleinerung der Herzsilhouette fest. Moritz und Dietlen fanden nach anstrengender Rad-Fernfahrt gleiche Resultate und führten die Herzverkleinerung auf die Zunahme der Pulsfrequenz und die damit verbundene Verringerung des Schlagvolumens zurück. Moritz konnte experimentell nach Ausschaltung des Vagustonus durch Atropin-Injektionen ein ähnliches Ergebnis hervorrufen, wodurch die von Heitler an Tieren gewonnene Beobachtung, dass bei Pulsverlangsamung das Herz grösser wird, dagegen bei Pulsbeschleunigung sich verkleinert, eine Bestätigung fand. Die Moritz'schen Versuche ergaben, dass das arbeitsgewöhnte hypertrophische Herz sich durch Pulsbeschleunigung bei körperlicher Arbeit nicht verkleinert, dagegen das dilatierte und jugendliche um so ausgesprochener, so dass Moritz den Vorschlag machte, dieses verschiedene Verhalten zu diagnostischen Zwecken für die Unterscheidung von einfacher Dilatation und dilatativer Hypertrophie zu verwenden. Franz M. Groedel bezweifelt dagegen, dass die theoretisch einwandsfrei bewiesene Abhängigkeit des Herzvolumens von

der Pulsfrequenz unter physiologischen Verhältnissen — ausserordentliche Ueberanstrengungen ausgenommen — messbare Werte liefert.

Auch an erkrankten Herzen sind Untersuchungen über die Schwankungen der Herzgrösse vorgenommen worden. De la Camp (zit. aus Groedel) stellte im Tierversuch nach Myokardschädigung Dilatationen nach Anstrengungen fest, dagegen machte er nicht die gleiche Beobachtung bei Rekonvaleszenten, Anämischen, Lungen- und Herzkranken.

Beim tachykardischen Anfall, wo früher vielfach akute Dilatationen beobachtet wurden, sahen Dietlen und Theo Groedel eine Verkleinerung der Herzgrösse.

Es ergibt sich daraus, dass die Wechselbeziehungen zwischen Herzgrösse und Körperanstrengung noch nicht in allen Fällen geklärt sind und der weiteren Beobachtung bedürfen.

Ferner liegen Untersuchungen vor über die Wirkung von Giften und Arzneimitteln auf das Herzvolumen. Alkohol, Morphium, Chloral, Koffein, Nikotin sollen keine Volumenveränderungen hervorrufen. Während Massini (zit. aus Groedel) über einen Fall von Nitrobenzolvergiftung mit Herzdilatation berichtet, sah Socin Dilatationen nach Einwirkung von Chloroform; Jerusalem und Starling beobachteten dasselbe nach Kohlensäurevergiftung.

Ueber die Einwirkung von Infektionskrankheiten auf die Herzgrösse liegen ebenfalls nur wenige Berichte vor. Dietlen beobachtete zuerst eine Zunahme des Herzvolumens bei Diphtherie, später bei akuter Polyarthritis, einmal bei Typhus abdominalis. Unter 11 Pneumoniefällen fand sich zweimal eine Dilatation. Bei Sepsiskranken (Dietlen berichtet von 2 Fällen) waren Schwankungen im Volumen zu verzeichnen, z. B. folgte auf eine anfängliche Dilatation eine Verkleinerung, dann wieder Rückkehr zu dem ersten Stadium.

Zu Beginn des Krieges stellten Maase und Zondek Untersuchungen über die Herzgrösse an bei Frontsoldaten, die grössere Märsche zurückgelegt hatten. Meist zeigte sich, ohne dass vorher Herzbeschwerden aufgetreten waren, eine Vergrösserung der Herzsilhouette nach rechts und nach links, zuweilen war auch das Gefässbündel verbreitert. Eine Rückbildung liess sich selbst nach mehrmonatiger Beobachtung nicht nachweisen.

Ueber den Einfluss innersekretorischer Störungen auf die Herzgrösse liegen ebenfalls Beobachtungen vor. So beschrieb Kraus das thyreotoxische Kropfherz und Zondek berichtete über ausgedehnte, durch spezifische Behandlung zu beeinflussende Dilatationen bei Myxödemherzen.

Die von mir in bezug auf die Veränderlichkeit der Herzsilhouette beobachteten Fälle gehören nicht einer gemeinsamen Kategorie von Krankheiten an, sondern betreffen klinisches Material in bunter Reihenfolge.

Die Beobachtung der Herzgrösse wurde in der Weise vorgenommen, dass röntgenologische Fernaufnahmen angefertigt und miteinander ver-

glichen wurden. Abstand der Röntgenröhre 2 m, genaue Zentrierung auf den Dornfortsatz des 6. Brustwirbels, tiefste Inspiration. Die hier wiedergegebenen Masse enthalten den grössten Medianabstand nach rechts und nach links, sowie die Herzlänge, gemessen am rechten Gefässvorhofswinkel bis zum Spitzenstoss.

Mitralinsuffizienzen.

Fall 1. Anna D., Beamtenfrau, 39 Jahre alt. Als Kind öfter geschwollene Mandeln, sonst angeblich immer gesund. 8 normale Geburten, keine Fehlgeburten. — Vor einem Jahre bekam Pat. Anschwellungen an den Füssen, verspürte Atemnot und Herzklopfen. Die Beschwerden besserten sich dann, traten aber vor 3 Monaten in verstärktem Masse wieder auf.

Befund: Zyanose. Venen am Halse gestaut. Sichtbare Pulsation der Karotiden. Oedem über der Kreuzbeinhöhlung. Leber glatt, scharfrandig, bis in Nabelhöhe reichend. Wassermann negativ. Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, 10 cm von der Medianlinie, hebend. Starke Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts. Lautes, schabendes, systolisches Geräusch an der Spitze. Systolisches Geräusch auch über den anderen Ostien, Puls klein, unregelmässig (Extrasystolien). Blutdruck 150 R.-R.

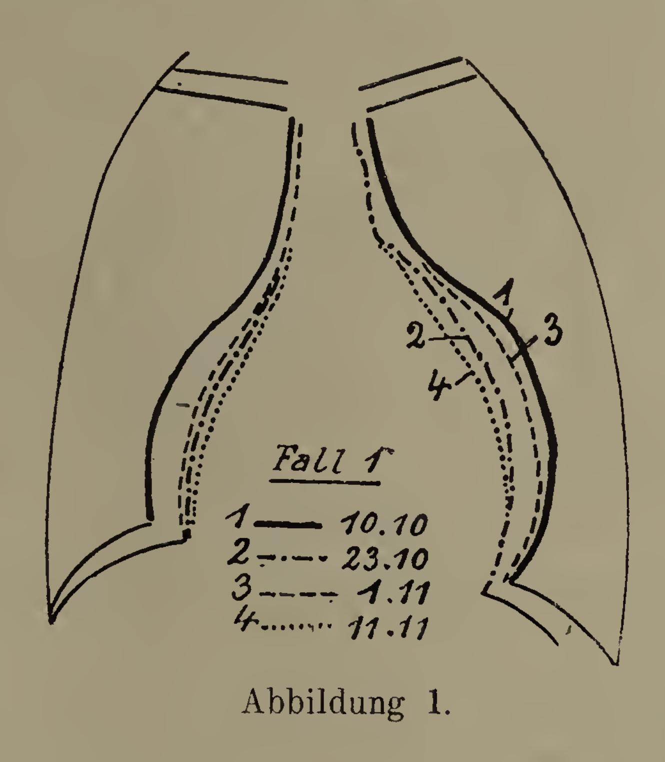


Abbildung 1.

Röntgenbefund: Dilatation des Herzens nach links und besonders stark nach rechts (Trikuspidalinsuffizienz).

In Abb. 1 sind die nach einander gefundenen Herzgrössen zur besseren Veranschaulichung zu gleicher Zeit dargestellt. Die erste Aufnahme (Kurve 1) erfolgte am 10. 10.: Rechter Medianabstand 9,5 cm, linker Medianabstand 10 cm, Länge 19 cm.

Behandlung mit Digitalis, Diuretin, später Strophanthin.

23. 10. Befinden hat sich wesentlich gebessert. Keine Oedeme. Gute Diurese. Herzaufnahme (Kurve 2): Die Herzsilhouette ist wesentlich kleiner geworden, besonders rechts. Rechter Medianabstand 7,5 cm, linker Medianabstand 9,5 cm, Länge 17,4 cm.

Die Herzmittel werden jetzt abgesetzt.

1. 11. Pat. fühlt sich wohl, obgleich keinerlei Herzmittel dargereicht werden. Puls regelmässig. Blutdruck 135 R.-R. Gute Diurese. Bei der 3. Herzaufnahme zeigt sich wieder eine Zunahme der Herzgrösse, besonders links. Rechter Medianabstand 7,8 cm, linker Medianabstand 10,2 cm, Länge 18,5 cm.

11. 11. Die 4. Herzaufnahme zeigt, ohne dass eine therapeutische Behandlung stattgefunden hätte, im Gegensatz zur 3. wieder eine Verkleinerung, und zwar haupt-

sächlich in der Gegend der Vorhöfe. Rechter Medianabstand 7 cm, linker Medianabstand 10 cm, Länge 17 cm.

Die Pat. wird darauf in vollständig kompensiertem Zustand entlassen.

Eine merkwürdige Konfiguration des Herzschattens findet sich bei

Fall 2. Ida Sch., Arbeiterstochter, 23 Jahre. Als Kind Scharlach, danach Nierenentzündung. Vor 4 Jahren Gelenkrheumatismus, seitdem fühlt sich Pat. kränklich. Seit einem halben Jahre Luftmangel, Stiche beim Atmen, häufig Herzklopfen.

Befund: Kräftiges Mädchen in gutem Ernährungszustand. Keine Zyanose. Unterschenkel beiderseits ödematös geschwollen. Wassermann negativ. Herzdämpfung von der 3. Rippe in gerader Linie schräg nach links unten bis in die vordere Axillarlinie verlaufend, nach rechts bis 2 Querfinger vom rechten Sternalrand reichend. Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, in der Mamillarlinie. Lautes, schabendes, systolisches Geräusch an der Spitze. Systolische Geräusche über der Aorta. Akzentuation des 2. Pulmonaltones. Puls kräftig, regelmässig, kein Pulsus paradoxus. Blutdruck 125 R.-R.

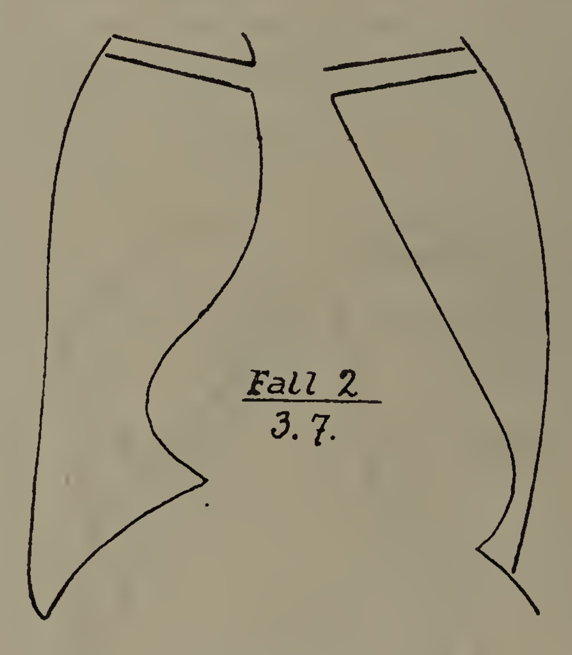


Abbildung 2.

Herzaufnahme am 3. 7.: Rechter Medianabstand 6,8 cm, linker Medianabstand 11,7 cm, Länge 18,2 cm.

Der merkwürdige Verlauf des linken Herzrandes, sowie der weit innerhalb der Dämpfung liegende Spitzenstoss liessen die Vermutung aufsteigen, dass es sich um eine Pericarditis exsudativa handeln könnte. Die Punktion ergab aber ein negatives Resultat. Behandlung mit den üblichen Herzmitteln.

Bereits nach 4 Tagen tritt eine gute Diurese auf, die Oedeme an den Fussgelenken nehmen ab.

12. 7. Pat. fühlt sich wohl. Digitalis abgesetzt.

17. 7. 2. Herzaufnahme. Die Herzsilhouette weist keine Veränderung auf.

27. 7. Entlassung in gutem Zustande.

Pat. stellt sich nach zwei Monaten bei bestem Wohlbefinden wieder vor. Die Röntgenaufnahme ergab den gleichen Herzbefund.

Fall 3. Sophie M., Schuhmachersfrau, 58 Jahre. Vor 8 Jahren Gelenkrheumatismus, seitdem klagt Pat. über Herzbeschwerden und Atemnot. Seit einem halben Jahre Anschwellung an den Füssen, Auftreibung des Leibes, vermehrte Atemnot.

Befund: Zyanose, starker Aszites. Oedeme an den Beinen. Die Herzdämpfung verläuft rechts $1^1/_2$ Querfinger vom rechten Sternalrand. Spitzenstoss in der vorderen Axillarlinie. Systolisches Geräusch an der Spitze. Puls unregelmässig. Extrasystolien. Blutdruck 170 R.-R.

Behandlung mit Kampfer, Koffein, Digitalis und Karellkur.

5. 7. Herzaufnahme: Rechter Medianabstand 5,9 cm, linker Medianabstand 11,6 cm, Länge 19 cm.

Vom 6. 7. ab 2 mal täglich 0,1 Thyreoidin.

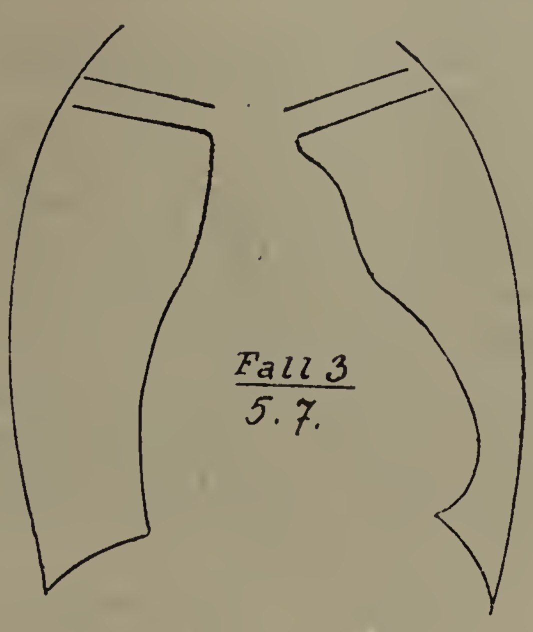


Abbildung 3.

11. 7. Das Allgemeinbefinden hat sich nicht gebessert, die Diurese ist vermindert, zunehmende Atemnot.

12. 7. Die Herzgrösse ist unverändert. Thyreoidin abgesetzt.

15. 7. Patientin wird auf Wunsch in dekompensiertem Zustande entlassen. Röntgenologisch der gleiche Herzbefund.

Bei dem nächsten Fall handelt es sich um einen akuten Gelenkrheumatismus mit Mitralinsuffizienz.

Fall 4. Helene M., Dienstmädchen, 21 Jahre. Vor 9 Jahren akuter Gelenkrheumatismus. Pat. fühlte sich nachher wieder wohl, hatte nie Herzbeschwerden. Vor 5 Tagen erneuter Anfall von Gelenkrheumatismus.

Befund: Kräftiges Mädchen in gutem Ernährungszustand. Grenzen der Herzdämpfung nach links und rechts verbreitert. Mitralkonfiguration. Lautes systolisches Geräusch über der Mitralis, stark akzentuierter 2. Pulmonalton. Puls gleichmässig, regelmässig, kräftig.

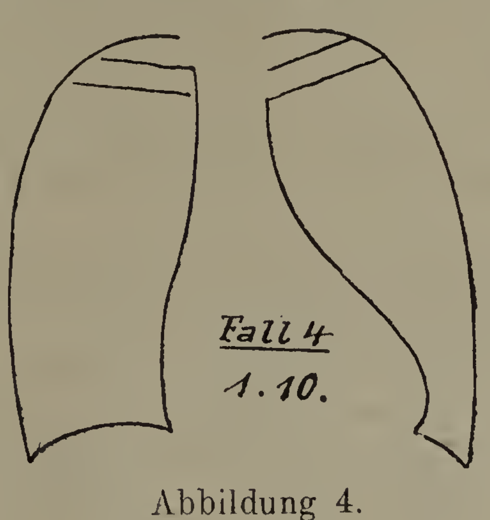


Abbildung 4.

1. 10. Herzaufnahme: Rechter Medianabstand 3,9 cm, linker Medianabstand 10,2 cm, Länge 14,3 cm.

Behandlung mit Aspirin, Natr. salicyl., Argochrom.

Am 30. 11. wurde Pat. geheilt entlassen. Grösse und Gestalt der Herzsilhouette waren unverändert.

Relative Mitralinsuffizienz bei Anämie.

Fall 5 (Bothriozephalus-Anämie). Grete B., Arbeiterin, 22 Jahre. Mit 9 Jahren Typhus, sonst gesund. Vor 3 Monaten erkrankte Pat. mit Magenschmerzen, Durchfällen und Zungenbeschwerden. Zunehmendes Mattigkeitsgefühl. Seit 14 Tagen Nasen- und Zahnfleischblutungen.

Befund: Sehr blasses Mädchen mit schwacher Muskulatur. Gesicht und Unterschenkel ödematös. Zunge glatt, atrophisch.

Blutbefund: Hämoglobin 25 pCt., Erythrozyten 717000, Leukozyten 2675, Färbeindex 1,8. Anisozytose, Polychromatophilie, Normoblasten.

Herzbefund: Spitzenstoss im 5. Interkostalraum in der Mamillarlinie. Systolisches Geräusch an der Spitze. Leises systolisches Geräusch an der Aorta. Ueber den Halsvenen Nonnensausen. Puls klein, leicht unterdrückbar, regelmässig. Blutdruck 100 R.-R.

4. 11. Herzaufnahme. Das Röntgenbild zeigt eine Mitralkonfiguration der Herzsilhouette. Rechter Medianabstand 4,2 cm, linker Medianabstand 9,8 cm, Länge 14,2 cm.

Am 10. 11. wird der Bandwurm, ein Bothriocephalus latus, abgetrieben. Von jeder weiteren Therapie wird abgesehen.

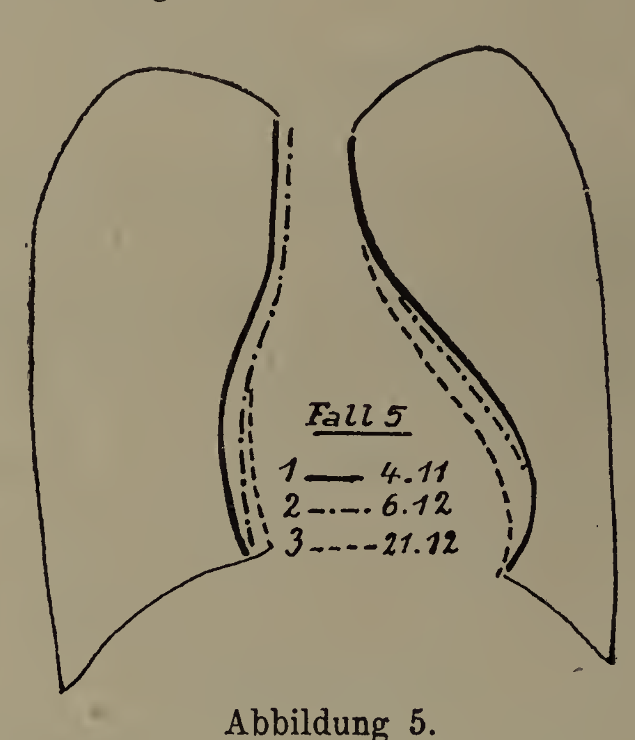


Abbildung 5.

Während der nächsten Tage häufig Nasenbluten, Schüttelfrost, hohe Temperaturen. Seit dem 16. 11. fühlt sich Pat. wohl. Temperatur normal.

Blutbefund am 18. 11.: Hämoglobin 40 pCt., Erythrozyten 1660000, Leukozyten 2500.

5. 12. 2. Herzaufnahme (Kurve 2). Die Herzsilhouette ist kleiner geworden, der Mitralbogen ausgeglichen. Rechter Medianabstand 3,7 cm, linker Medianabstand 9,6 cm, Länge 14 cm.

Unterdessen ist der Blutbefund beinahe normal geworden. Hämoglobin 95 pCt., Erythrozyten 3640000, Leukozyten 4800.

Die 3. Herzaufnahme am 21. 12. (Kurve 3) weist einen noch kleineren Herzschatten auf. Die Herztöne sind jetzt rein.

Am 4. 1. wurde die Pat. in gutem Zustande entlassen. Eine weitere Veränderung der Herzgrösse ist bis dahin nicht beobachtet worden.

Mitralstenose.

Fall 6. Frida P., Arbeiterstochter, 21 Jahre. Mit 15 Jahren Veitstanz. Seit einem halben Jahre Herzkrämpfe und Aushusten von schaumigen blutigen Massen.

Befund: Zyanose, Dyspnoe, röchelndes Atmen, hellrotes, schaumiges Sputum. Grenzen der Herzdämpfung nach rechts, bis zum rechten Sternalrand. Spitzenstoss

im 5. Interkostalraum innerhalb der Mamillarlinie, hebend. Systolisch-präsystolisches Geräusch an der Mitralis, 2. Aortenton akzentuiert, leises systolisches Geräusch über der Aorta. Beim Auflegen der Hand Schwirren über der Herzgegend. Puls klein, regelmässig, gleichmässig. Blutdruck 120 R.-R.

29. 12. Herzaufnahme: Rechter Medianabstand 3 cm, linker Medianabstand 8,5 cm, Länge 13,5 cm.

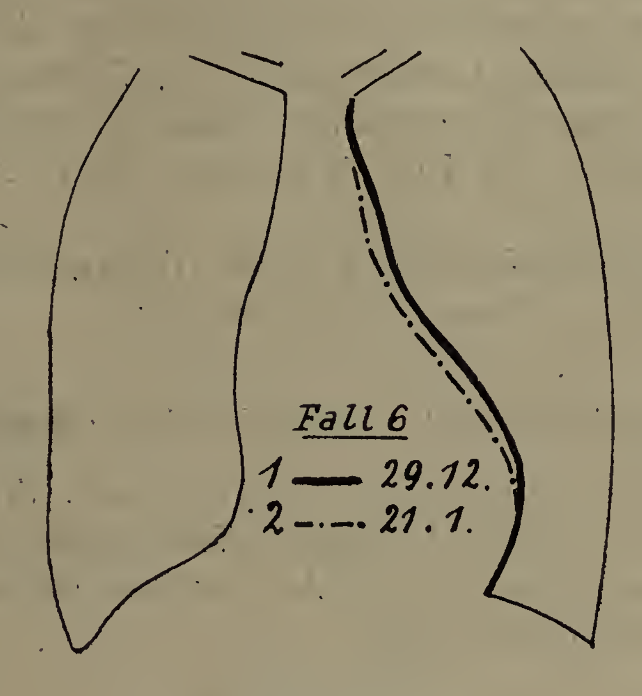


Abbildung 6.

Behandlung mit Digitalis, Koffein, Kampfer, Karellkur.

Am 20. 1. bestand noch Dyspnoe. Die bisherigen Herzmittel wurden abgesetzt und Pat. erhielt 3 mal 0,1 Thyreoidin.

Die am 21. 1. aufgenommene Herzsilhouette weist eine geringere Vorbuckelung des linken Vorhofes auf, im übrigen sind die Konturen unverändert. Pat. fühlt sich bei der Thyreoidindarreichung wohl. Keine Dyspnoe.

Herzaufnahme am 24. 1. zeigt auch nach der Thyreoidinbehandlung keine Veränderung.

Aorteninsuffizienzen.

Fall 7 (Aorteninsuffizienz mit -stenose). Emilie M., Arbeitersfrau, 44 Jahre.

Mit 15, 20 und 40 Jahren Gelenkrheumatismus. Seit 4 Jahren kurzatmig beim Treppensteigen. Zuweilen geschwollene Füsse. Appetitlosigkeit und Magenbeschwerden.

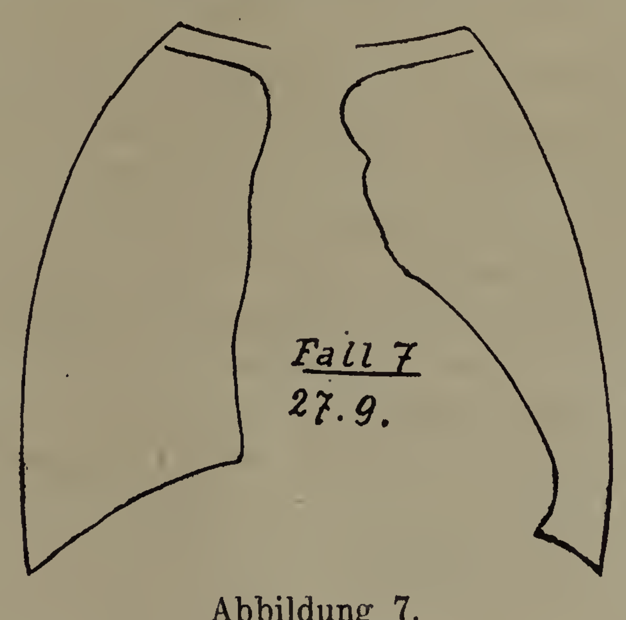


Abbildung 7.

Befund: Kräftige untersetzte Patientin. Leichte Zyanose und Dyspnoe. Die Grenze der Herzdämpfung geht rechts bis zum rechten Sternalrand, nach links stark

verbreitert. Aortenkonfiguration. Spitzenstoss im 6. Interkostalraum, 16 cm von der Mittellinie entfernt. Leises systolisches Geräusch an der Spitze. Lautes systolisches und leiseres diastolisches Geräusch über der Aorta. Puls klein, beiderseits gleichzeitig und gleichmässig. Blutdruck 125 R.-R. Wassermann negativ.

Am 27. 9. Herzaufnahme: Rechter Medianabstand 2,9 cm, linker Medianabstand 12,5 cm, Länge 17,5 cm.

Nach Digitalysat keine Besserung der Beschwerden. Es treten stenokardische Anfälle auf, die auf Nitroglyzerin zurückgehen. Die Diurese ist schlecht und lässt sich durch Diuretin, Theozinzäpfchen, Harnstoff usw. nur wenig beeinflussen.

13. 10. Die Kontrolle der Herzgrösse ergibt, dass letztere sich nicht geändert hat.

19. 10. Pat. verlässt auf Wunsch die Klinik. Es besteht noch geringe Zyanose. Puls klein, aber regelmässig. Herzschatten unverändert.

Ein ähnliches Krankheitsbild, aber auf anderer Basis entstanden, bietet

Fall 8 (Aorteninsuffizienz mit Mitralstenose). Frau Minna K., 39 Jahre. Als Kind Diphtherie, mit 17 Jahren Influenza. Keine normale Geburt, keine Fehlgeburt. Seit einem Jahre Herzklopfen und Atemnot beim Gehen und Treppensteigen. In ruhendem Zustand keine Beschwerden.

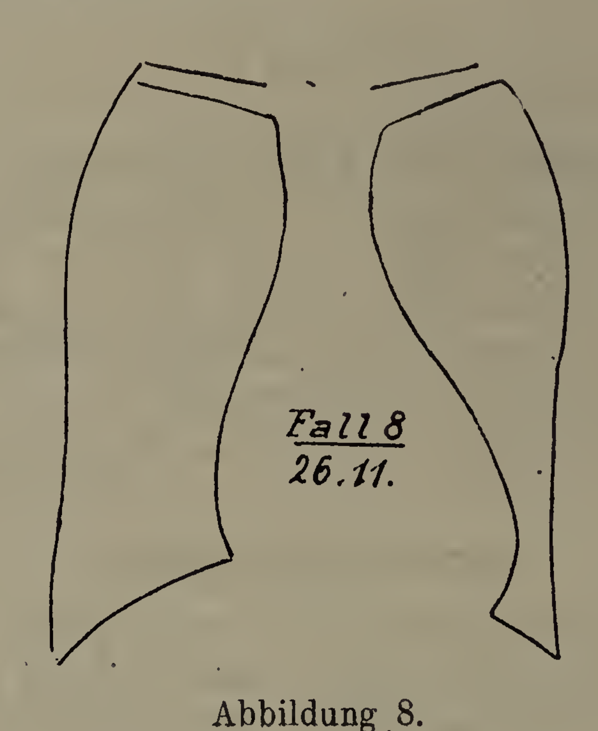


Abbildung 8.

Befund: Mittelkräftige Frau in genügendem Ernährungszustand. Hüpfende Karotiden. Kapillarpuls angedeutet. Die Herzdämpfung reicht rechts bis 2 Querfinger über den rechten Sternalrand, linker Herzrand ausgeglichen und erweitert. Spitzenstoss in der vorderen Axillarlinie. Lautes diastolisches und systolisches Geräusch über der Aorta. Lautes präsystolisches und systolisches Geräusch über der Mitralis. Ueber allen anderen Ostien systolische und diastolische Geräusche. Puls schnellend, aber nur mittelkräftig, gleichmässig. Blutdruck 180 R.-R. Pupillen reagieren träge. Patellarreflex vorhanden. Wassermann stark positiv.

Am 27. 11. Herzaufnahme: Rechter Medianabstand 5,4 cm, linker Medianabstand 11,4 cm, Länge 17,3 cm.

Therapie: Schmierkur, Neo-Salvarsan.

4. 1. Wassermann noch positiv.

6. 1. Pat. fühlt sich wohl und wird auf Wunsch zur ambulanten Behandlung entlassen. Die Herzsilhouette ist unverändert geblieben.

Paroxysmale Tachykardie.

Fall 9. Rosalie K., Amme, 29 Jahre. Als Kind Influenza, Lungenentzündung, Zwei normale Geburten, die letzte vor drei Wochen. Seit Beginn der letzten Schwangerschaft leidet Pat. an Herzklopfen, das anfallsweise mit grosser Heftigkeit auftritt. Es wird ihr dabei schwindelig und schwarz vor den Augen. Die Anfälle dauern eine oder mehrere Stunden und treten oft 3 mal in der Woche auf.

Befund: Kräftiger Knochenbau, guter Ernährungszustand. Grenze der Herzdämpfung nach rechts bis zum rechten Sternalrand reichend. Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, innerhalb der Mamillarlinie, während des Anfalls hebend. Töne rein. Puls klein, fadenförmig, vermischt mit stärkeren Pulswellen. Blutdruck 120 R.-R. Vor dem Röntgenschirm werden während des Anfalls 200 Kontraktionen in der Minute gezählt.

Herzaufnahme am 8. 1. während des Anfalls (der von 9 Uhr vormittags bis 3 Uhr nachmittags dauerte): Rechter Medianabstand 5,6 cm, linker Medianabstand 9,3 cm, Länge 13,8 cm.

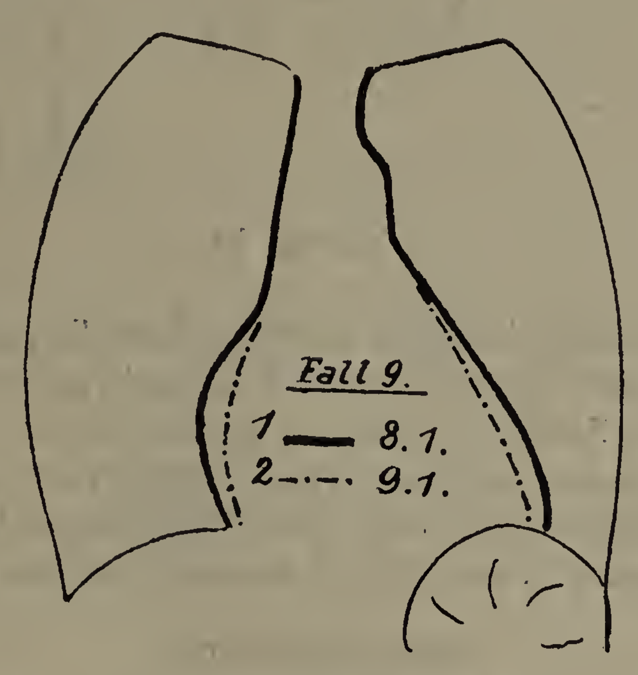


Abbildung 9.

Am 9. 1., also einen Tag nach dem Anfall, zeigt Abb. 9 (Kurve 2) dass die Herzsilhouette links zurückgegangen ist, ebenso rechts. Rechter Medianabstand 4,9 cm, linker Medianabstand 8,5 cm, Länge 13,6 cm.

Am 13. 1. wird nochmals ein röntgenologischer Herzbefund aufgenommen. Es finden sich dieselben Konturen wie am 9. 1.

Fall 10. Gottlieb F., Landwirt, 57 Jahre. Pat. will, abgesehen von leichten Halsentzündungen, immer gesund gewesen sein. Kein Gelenkrheumatismus. Seit einem Jahre Herzklopfen bei schwerer Arbeit, zuweilen anfallsweise mit grosser Heftigkeit, dabei Schwindel, Atemnot. Nach einigen Minuten ist der Anfall vorüber.

Befund: Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand. Oedeme an den Unterschenkeln. Herzdämpfung stark nach rechts und links verbreitert. Cor bovinum. — Präsystolisches Geräusch an der Spitze. Puls beschleunigt, unregelmässig. Im Anfall 180—200 Kontraktionen. Blutdruck 130 R.-R. Wassermann negativ.

12. 6. Herzaufnahme: Starke Ausweitung der Herzsilhouette nach rechts und links (Abb. 10, Kurve 1). Verbreiterung des Gefässbündels. Rechter Medianabstand 6 cm, linker Medianabstand 14 cm, Länge 21,8 cm.

Vom 16. 6. ab erhielt Pat. 3 mal 0,1 Thyreoidin täglich. Die Anfälle traten mit unverminderter Heftigkeit auf, zudem klagte Pat. über Unruhe und Schlaflosigkeit. Daher 3 mal 1 g Brom täglich.

Vom 21. 6. ab 2 mal 0,06 Digitalis.

Am 1. 7. gibt Pat. an, dass keine tachykardischen Anfälle mehr auftreten. Blutdruck 156 R.-R.

Die am 3. 7. angefertigte Herzaufnahme (Abb. 10, Kurve 2) zeigt eine wesentliche Verkleinerung der Herzsilhouette. Rechter Medianabstand 5,2 cm, linker Medianabstand 11,7 cm, Länge 19 cm.

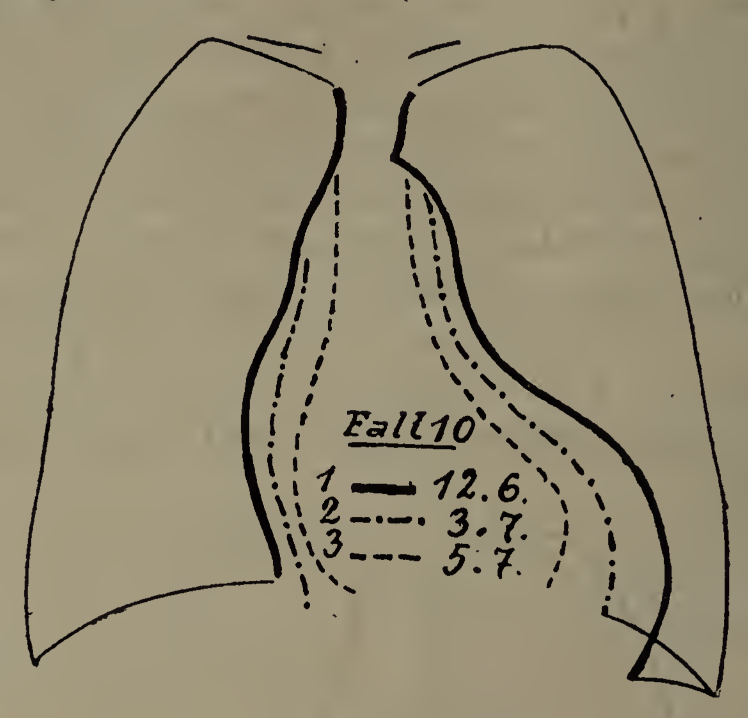


Abbildung 10.

Pat. erhält die bisherige Therapie: Digitalis, Brom, Thyreoidin unentwegt weiter. Das Allgemeinbefinden wird ständig besser. Keine tachykardischen Anfälle. Der Puls ist noch unregelmässig. Zahlreiche frustrane Kontraktionen.

Die 3. Herzaufnahme am 15. 7. (Abb. 10, Kurve 3) zeigt eine weitere Verkleinerung. Rechter Medianabstand 5 cm, linker Medianabstand 9,5 cm, Länge 15,2 cm.

Am 23. 7. auf Wunsch in gebessertem Zustande entlassen.

Nierensklerose.

Fall **11.** Richard P., Arbeiter, 43 Jahre. Früher Typhus, mit 20 Jahren Lues. Pat. war im Felde und will dort zuerst Herzbeschwerden und Atemnot verspürt haben. Zuweilen geschwollene Füsse. Vor 4 Monaten Schlaganfall, Lähmung der rechten Seite. Schmierkur, trotzdem die Bluntuntersuchung negatives Resultat ergab.

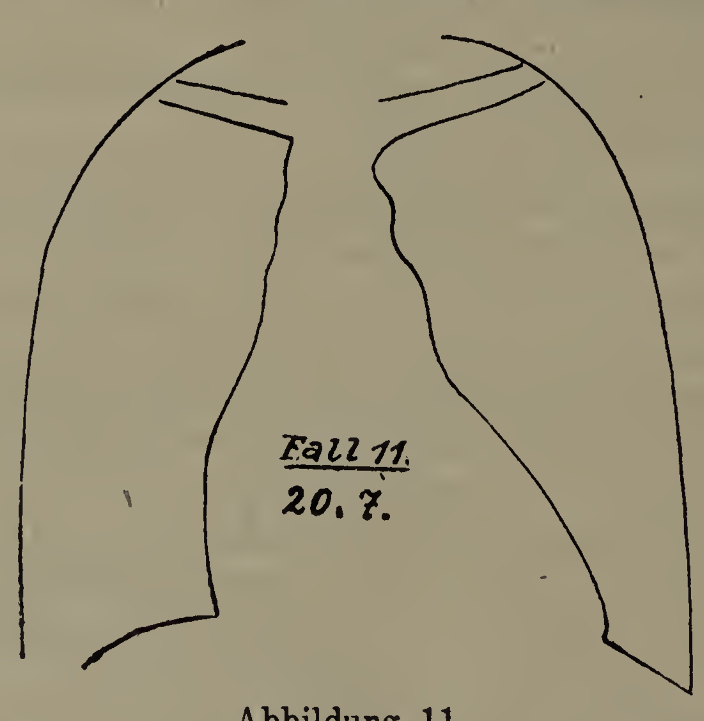


Abbildung 11.

Befund: Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand. Gesicht blass, zyanotisch. Grenzen der Herzdämpfung rechts $1^1/_2$ Querfinger vom rechten Sternal-

rand. Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, ausserhalb der Mamillarlinie. Töne rein, klappend. Puls gleichmässig. Blutdruck 230 R.-R. Wassermann negativ.

Röntgenbefund: Verbreiterte Aorta, Vergrösserung des linken Ventrikels.

20. 7. Herzaufnahme: Rechter Medianabstand 5,3 cm, linker Medianabstand 11,5 cm, Länge 17 cm.

Therapie: Leichte Diät, Einschränkung der zugeführten Flüssigkeit auf 1000 ccm, Kampfer, Koffein.

29. 7. Pat. fühlt sich wohler, Atemnot hat sich gebessert. Der röntgenologische Herzbefund ist unverändert. Von jetzt ab Darreichung von Thyreoidin, 2 mal 0,1 täglich.

3. 8. Infolge der Thyreoidinbehandlung ist die Diurese gesteigert. Pat. aber klagt über Schwindel und Benommenheit. Thyreoidin abgesetzt.

Am 5. 8. misst der Blutdruck 245 R.-R. Der röntgenologische Herzbefund ist der gleiche wie am 20. 7.

Am 23. 8. auf Wunsch entlassen.

Innersekretorische Erkrankungen.

Fall 12 (Eunuchoidismus). Franz T., Landwirt, 56 Jahre. Mit 19 Jahren Typhus, sonst immer gesund. Gibt an, dass seit 10 Jahren die Libido sexualis stark vermindert sei.

Befund: Kräftig gebauter Mann mit guter Muskulatur. Geringe Haarentwicklung an der Brust und am Mons veneris. Haut zart. Fettpolster stark entwickelt. Extremitäten lang und schlank gebaut. Hoden atrophisch. Hypoplastischer Penis. Die Grenze der Herzdämpfung reicht rechts bis zum Sternalrand. Der Spitzenstoss ist nicht palpabel. Töne rein. Puls regelmässig, gleichmässig. Blutdruck 125 R.-R. Wassermann negativ.

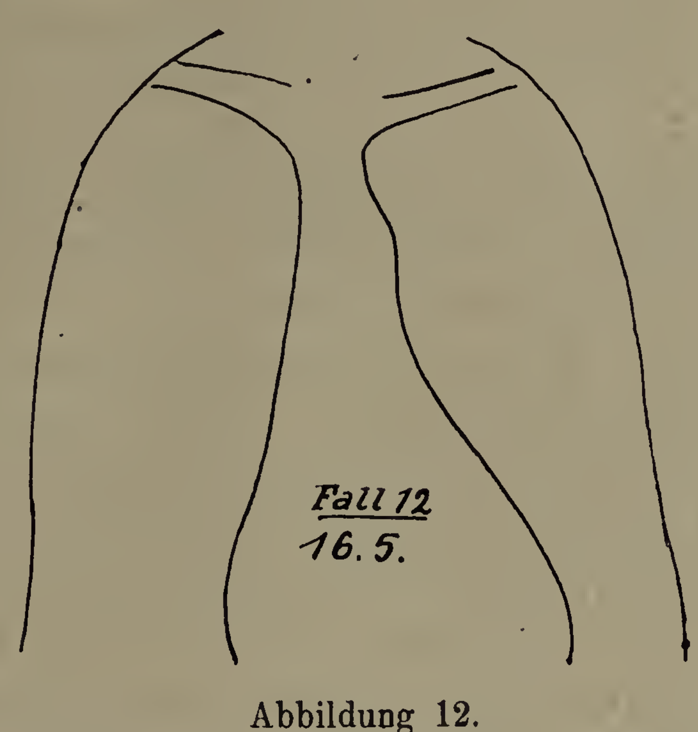


Abbildung 12.

Am 16. 5. Herzaufnahme: Rechter Medianabstand 4,1 cm, linker Medianabstand 11 cm, Länge des Medianabstandes 16,5 cm.

Vom 17. 5. ab Testoganbehandlung.

4. 6. Pat. ist nach der Testoganbehandlung lebhafter und geistig frischer geworden. Im übrigen ist kein wesentlicher Einfluss der Testogantherapie zu verzeichnen. Die Herzgrösse ist ganz unverändert. Entlassen am 11. 6.

Fall 13 (Basedow). Frida K., Rentenempfängerin, 36 Jahre. Früher Typhus, sonst gesund. Seit 5 Jahren Herzbeschwerden. Als „Basedowkranke“ verschiedentlich in ärztlicher Behandlung. Seit einem halben Jahre zunehmende Mattigkeit, Schmerzen in der Herzgegend, Diarrhoe.

Befund: Mittelkräftiger Knochenbau, dürftiger Ernährungszustand, Haut blass. Am Halse pflaumengrosse Struma beiderseits. Die aufgelegte Hand fühlt ein starkes Schwirren. Grenzen der Herzdämpfung bis zum rechten Sternalrand reichend. Spitzenstoss innerhalb der Mamillarlinie, im vierten Interkostalraum. Aorta nicht verbreitert. Systolisches Geräusch an der Spitze. Puls klein, unregelmässig, Aktion beschleunigt.

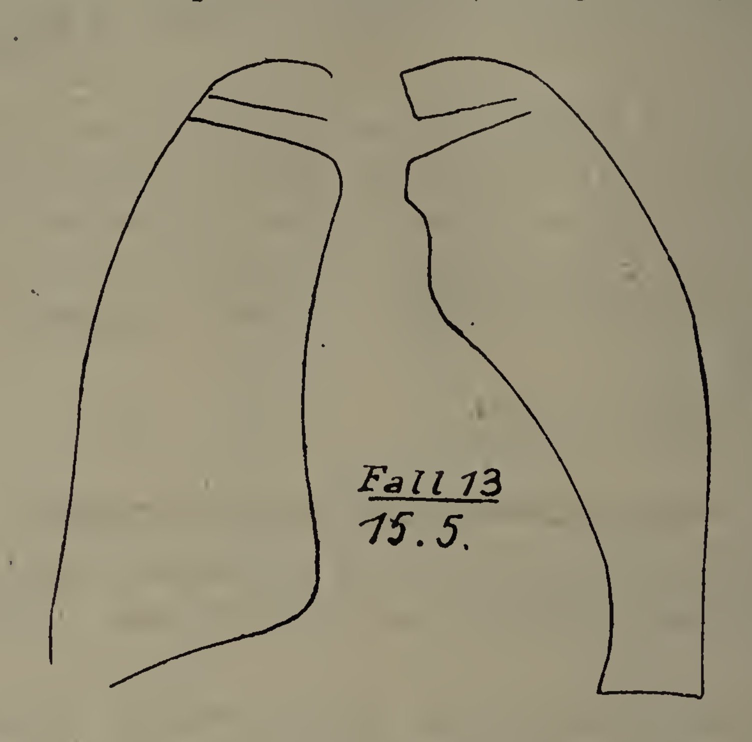


Abbildung 13.

15. 5. Herzaufnahme: Rechter Medianabstand 3,4 cm, linker Medianabstand 8,5 cm, Länge des Medianabstandes 16,5 cm.

Pat. befand sich mit mit kurzen Unterbrechungen $^3/_4$ Jahre in der Klinik. Sie wurde u. a. auch mit Antithyreoidin behandelt. Die Herzaktion wurde gleichmässiger, die Pulsfrequenz normal. Die Herzsilhouette veränderte sich nicht.

Es handelt sich in den vorliegenden Fällen um die Veränderlichkeit der Herzgrösse. Jedem gesunden Herzen kommt ein der Konstitution des Individuums entsprechendes Normalmass zu. Sobald durch eine Erkrankung des Herzens oder durch Mehranforderung des Körpers eine Veränderung der Herzdynamik erforderlich ist, ruft diese eine vom Normalmass abweichende Form und Grösse des Herzens hervor. Gelingt es, dem erkrankten Kreislaufsorgan durch Veränderung der Dynamik den Anforderungen des Körpers in derselben Weise gerecht zu werden wie ein gesundes Herz, so spricht man von vollständiger Kompensation.

Mit relativer Kompensation bezeichnet man einen Zustand, in dem das Herz den alltäglichen Leistungen genügt, jedoch bei einer geringen Mehranforderung versagt. Straub nahm, um für seine physiologischen Untersuchungen einen mit den klinischen Anschauungen sich deckenden Begriff zu erhalten, folgende Definition der Kompensation an:

„Als kompensiert ist ein Klappenfehler zu bezeichnen, wenn die Versorgung sämtlicher Organe unter normalem arteriellen Mitteldruck mit der genügenden Menge zureichend arterialisierten Blutes gewährleistet wird".

Es kommt also bei der Kompensation im wesentlichen auf die Einhaltung des normalen Zeitvolumens an, das wiederum abhängig ist von

dem venösen Zufluss. Tritt durch den Klappenfehler eine Drucksteigerung in den Vorhöfen auf, so ist Kompensation nur möglich, solange ein Druckgefälle im venösen System vorhanden ist. Experimentelle Forschungen der letzten Jahre machen es wahrscheinlich, dass regulatorische Vorrichtungen im venösen System bestehen, doch liessen sich bisher über die Art dieser Vorrichtungen keine klaren Anschauungen gewinnen.

Zu den Kompensationsvorrichtungen des Herzens bei Störungen im Kreislauf gehört die Anwendung der Reservekraft, die Hypertrophie und die Dilatation.

Die Bezeichnung Reservekraft wurde von Rosenbach in die Literatur eingeführt. Er bemerkte bei experimentell gesetzten Klappenstörungen, die erhöhte Anforderungen an den Herzmuskel stellten, kein Nachlassen des arteriellen Druckes und schloss aus der ohne Hypertrophie erfolgten Kompensation auf latente Reservekräfte im Herzmuskel. Diese Reservekraft ist nicht etwas dem Herzmuskel Eigentümliches, sondern findet sich in jedem muskulösen Organ und tritt bei Mehranforderungen in Kraft. Die Reservekraft eines Herzens kann objektiv gemessen werden an dem Abstand, den die unter den normalen Arbeitsbedingungen entstehende Druckkurve von der Kurve der maximalen Spannungen einhält. Da ein Teil der Reservekraft zur Ueberwindung grösserer Schlagvolumina oder erhöhten Widerstandes verwendet wird, nimmt die Akkommodationsbreite — die Anpassungsfähigkeit des Herzens — je nach dem Grade der verbrauchten Reservekraft ab.

Wird von einem Herzabschnitt eine Mehrarbeit dauernd verlangt, so entwickelt sich analog den Verhältnissen beim Skelettmuskel eine Zunahme von kontraktionsfähiger Substanz, der betreffende Herzabschnitt hypertrophiert.

Hasenfeld und Romberg wiesen nach, dass Hypertrophie die Gesamtkraft des Herzens steigere, so dass schliesslich dieselbe Reservekraft wie vor der Klappenerkrankung vorhanden sei. Doch soll durch die Hypertrophie die diastolische Erweiterungsfähigkeit des Herzens beeinträchtigt sein und deshalb nicht die gleiche äussere Arbeit geleistet werden.

Klinisch findet sich bei Klappenfehlern oft eine andere Form der Kompensation mit der Hypertrophie vereinigt: die Dilatation. — Schott betonte, dass gewisse Formen von Dilatationen als kompensatorisches Moment zu dem Bild des Klappenfehlers gehörten, und dass diese Dilatationen, die er kompensatorische nannte, durch entsprechende Behandlung nicht zurückgingen. Daneben unterschied er die Stauungsdilatation, verursacht durch unvollständige systolische Entleerung der Ventrikel.

Rosenbach umgrenzte die Begriffe dieser beiden Arten von Dilatation schärfer, indem er sagte, dass bei der Stauungsdilatation die Herzhöhlen dauernd erweitert seien, dagegen bei der kompensatorischen Dila-

tation wohl eine stärkere Füllung während der Diastole bestände, aber bei der Systole das normale Volum erreicht würde. Danach würde die Stauungsdilatation durch ein grösseres Restvolumen gekennzeichnet sein, während bei der kompensatorischen Dilatation das Restvolumen unverändert bliebe.

Moritz spricht von einer tonogenen und myogenen Dilatation. Die erstere bezeichnet eine Erweiterung der Herzhöhlen durch Zunahme des Belastungs- und Ueberlastungsdruckes. Unter myogener Dilatation versteht Moritz dagegen die nach Muskelschädigung durch veränderte Dynamik hervorgerufene Erweiterung der Herzhöhlen. Demnach bedeutet myogene Dilatation dasselbe wie Stauungs- oder passive Dilatation. — Die tonogene Volumenvergrösserung des Herzens bei chronischen Klappenfehlern kann als kompensatorisches Moment aufgefasst werden, weil durch die zunehmende Belastung eine erhöhte Spannung hervorgerufen wird.

Myogene Dilatationen sind inzwischen auch experimentell nachgewiesen worden nach Schädigung des Herzmuskels mit Kohlensäure und Chloroform (Versuche von Starling-Jerusalem und von Socin). Socin hält die durch Chloroform hervorgerufene Dilatation für kompensatorisch wirkend, indem die vermehrte Füllung eine vermehrte Anfangsspannung hervorruft und so die durch Chloroform bewirkte Kontraktionsschwächung kompensiert wird.

Auf einer durch Athyreoidismus hervorgerufenen Muskelschädigung scheint die von Zondek an Myxödemherzen beobachtete Dilatation zu beruhen. Die im Experiment seit langem bekannte träge Kontraktion des geschädigten Muskels tritt hier auffällig in Erscheinung. Da sowohl vor der Behandlung mit Thyreoidin wie nachher, als das Herz seine normale Grösse wieder angenommen hatte, der Blutdruck und somit die vom Herzen geleistete Arbeit unverändert blieb, ist man berechtigt, die Socin'sche Auffassung auf das Myxödemherz zu übertragen und der sekundär entstandenen Dilatation ebenfalls eine kompensatorische Bedeutung zuzusprechen.

Als zweite Aetiologie führt Moritz eine abnorme Dehnbarkeit des geschädigten Muskels in der Diastole an. Bei Kohlensäurevergiftung liess sich diese Dehnbarkeit experimentell nicht nachweisen. Dagegen fand Bruns bei seinen experimentellen Untersuchungen am Froschherzen „über Herzschwäche infolge von Ueberanstrengung" eine Zunahme der Dehnbarkeit und eine fortschreitende myogene Dilatation des Herzens bei zunehmender Schwäche der systolischen Leistungen.

Straub unterzog bei seinen Beobachtungen über die Dynamik der experimentell gesetzten Klappenfehler die verschiedenen Begriffe der Dilatation einer Nachprüfung.

Bei den mit Vermehrung des Schlagvolumens einhergehenden Klappenfehlern — den Insuffizienzen —, fand Straub keine Vermehrung

des systolischen, wohl aber eine Zunahme des diastolischen Volumens, und zwar um den Betrag der Schlagvolumenvermehrung. Es handelte sich also um die von Moritz „tonogen" benannte, durch Vermehrung des Schlagvolumens hervorgerufene Dilatation. Dieser Folgezustand ist im Prinzip nicht als pathologisch aufzufassen, denn er entsteht nach denselben Gesetzen, nach denen ein klappen- und muskelgesundes Herz ein vermehrtes Schlagvolumen bewältigt. Nur dürfte unter physiologischen Verhältnissen die Vermehrung des Schlagvolumens beim gesunden Herzen nicht solche Grade aufweisen wie beim klappenkranken. Ferner ist die Dilatation durch vermehrtes Schlagvolumen beim normalen Kreislauf nur vorübergehend, beim veränderten Kreislauf bleibt sie bestehen.

Der Unterschied zwischen einem gesunden, Volumenschwankungen unterworfenen Herzen und einem durch vermehrtes Schlagvolumen dilatierten, klappenkranken Herzen ist also nur graduell. Es werden verschieden grosse Ansprüche an die Reservekraft des Herzens gestellt. Das klappenkranke Herz weist eine geringe Akkommodationsbreite auf, die aber, sobald infolge der Mehranforderungen sich eine Hypertrophie zu der Dilatation gesellt, vollständig ausgeglichen werden kann.

So gehört die durch vermehrtes Schlagvolumen hervorgerufene — die sogenannte tonogene oder kompensatorische — Dilatation durchaus zu dem Bilde eines mit Insuffizienz einhergehenden Klappenfehlers, weil sie der Ausdruck der Anpassung des Herzens an die neuen Stromverhältnisse ist.

Eine ausgesprochen pathognomonische Bedeutung kommt dagegen der Stauungsdilatation zu. Sie ist gekennzeichnet durch eine Zunahme des systolischen und diastolischen Volumens, also durch eine Abnahme der Kontraktionskraft des Herzens, und weist auf eine Muskelschädigung hin, weshalb sie Moritz als myogene Dilatation bezeichnete.

Auch für die Stauungsdilatationen findet sich ein Analogon bei dem normal arbeitenden Herzen. Straub rief durch Erhöhung des arteriellen Widerstandes eine der Stauungsdilatation in allen Einzelheiten gleichende Erscheinung hervor. Sobald die Reservekraft zur Ueberwindung des arteriellen Druckes nicht mehr ausreichte, sank die Leistungsfähigkeit des Herzens ständig. Durch die mangelhafte Kontraktion vergrösserte sich das systolische und diastolische Volumen, sodass der der Stauungsdilatation entsprechende Zustand erreicht war. Das muskelgesunde Herz kehrt aber nach Herabsetzung des arteriellen Widerstandes zu seinem Normalzustand zurück, während das geschädigte Herz dilatiert bleibt.

Diese Begriffsbestimmungen über Dilatation und die sonstigen Kompensationseinrichtungen des Herzens mögen Berücksichtigung finden bei der Bewertung der von mir beobachteten Herzveränderungen.

Die erste Gruppe betrifft die Mitralinsuffizienzen.

Nach den neuesten Forschungen wird die Mehrarbeit, die dem linken Ventrikel bei der Mitralinsuffizienz entsteht, nicht allein hervorgerufen

durch das vergrösserte Schlagvolumen, sondern in weit höherem Masse durch die komplizierte Gestaltung der Systole. — Sobald im linken Ventrikel eine Zunahme der Spannung erfolgt, tritt infolge der Insuffizienz ein Rückfluss zum linken Vorhof ein. Der verringerte Ventrikelinhalt gestattet eine Muskelverkürzung, wodurch die isotonische Anfangszuckung unmöglich gemacht wird. Es tritt dadurch ein bedeutender Spannungsverlust ein, der nur durch Abkürzung der Anspannungszeit und durch steileren Anstieg der Druckkurve kompensiert werden kann. Um die erforderliche Energieentfaltung aufzubringen, ist eine viel grössere Anfangsfüllung nötig, als sie allein durch die Stromverteilung bei der Mitralinsuffizienz bedingt wäre. Experimentell konnte tatsächlich festgestellt werden, dass über die Hälfte der aufgewendeten Mehrarbeit dem komplizierten Verlauf der Systole zuzuschreiben ist.

Wir finden deshalb bei einer kompensierten Mitralinsuffizienz eine durch den Rückfluss hervorgerufene Erweiterung des linken Vorhofes und eine Vergrösserung des linken Ventrikels durch Vermehrung des systolischen Rückstandes.

Von den vier durch Gelenkrheumatismus und Anginen entstandenen Mitralinsuffizienzen zeigt Fall 4 einen dem Normalzustand bei diesem Klappenfehler entsprechenden Befund. Da diese Herzsilhouette sich nicht verändert, sondern während der Fieberperiode und später im Rekonvaleszenzstadium stets die gleichen Kurven zeigt, so ist anzunehmen, dass der Klappenfehler kompensiert und die röntgenologisch nachweisbare Vergrösserung der Herzsilhouette der Anpassung an die neuen Stromverhältnisse entspricht.

Die Fälle 1—3 zeigen dagegen ganz andere Konturen.

Fall 1 erbrachte durch Zyanose, Oedeme usw. den Nachweis seiner Dekompensation. Das Röntgenbild zeigte, dass hier eine Stauungsdilatation schwersten Grades vorhanden war, nicht nur im linken, sondern auch im rechten Herzen.

Die Muskelschädigung war jedoch nicht irreparabel und ging auf Digitalisbehandlung zurück (Kurve 2). Interessant ist, dass nach Aussetzung der Therapie die Dilatation anfangs wieder zunahm (Kurve 3), um dann, ebenfalls ohne Behandlung, weiter zurück zu gehen.

Fall 2 erwies sich jeder Behandlung unzugänglich. Da trotzdem ein vollständig kompensierter Zustand erreicht wurde, so muss angenommen werden, dass der Muskel seine normale Kontraktionsfähigkeit bewahrt hat, und die aussergewöhnliche, durch starke Stromveränderung hervorgerufene Form als kompensatorische Dilatation und Hypertrophie anzusprechen ist.

Noch weniger erfolgreich war die Behandlung bei Fall 3. Es trat weder eine Veränderung der Herzsilhouette ein, noch war ein kompensiertes Stadium zu erreichen. Klinisch sprach die Unregelmässigkeit des Pulses für eine Affektion des Herzmuskels.

Da die Herzklappenerkrankung sich an einen Gelenkrheumatismus anschloss, liegt es nahe, hier jene Schädigung zu vermuten, auf die Krehl und Romberg nachdrücklich hingewiesen haben, indem sie betonten, dass der Zustand bei Herzklappenfehlern nicht allein durch die Schwere des Klappendefektes, sondern vor allem durch die Beschaffenheit des Muskels bestimmt würde.

Histologisch findet man als Ausdruck dieser Myokardschädigung Rundzellinfiltration um die Gefässe, die sogenannten Aschhoff'schen Knötchen, häufig auch fettige Degeneration der Muskelfasern, letzteres besonders bei dekompensierten Herzen.

Es liegt die Vermutung nahe, dass die jeder Behandlung trotzenden, dekompensierten Vitien eine entzündliche oder degenerative Schädigung des Myokards aufweisen. Leider sind darüber noch nicht genügend Untersuchungen angestellt worden.

Da die myogene Dilatation bei Myxödem nach Thyreoidin vollständig zurückgegangen war, wurde auch bei Vitien und Myokarddegenerationen versuchsweise Thyreodin gegeben, blieb aber ohne Einfluss auf Herzgrösse und Allgemeinbefinden.

Eine andere Dilatation nach Myokardschädigung liegt bei Fall 5 vor. Das junge Mädchen wies bei der Aufnahme eine der Mitralinsuffizienz entsprechende Herzsilhouette auf, ein ausgesprochenes systolisches Geräusch an der Spitze und ein leises systolisches Geräusch an der Aorta. Man geht wohl nicht fehl, in diesem Falle eine durch die Anämie hervorgerufene Myokardschädigung und eine relative Mitralinsuffizienz anzunehmen, sekundär entstanden durch Dilatation des Muskels. Nachdem der Bandwurm abgetrieben war und ohne jegliche Therapie sich der Blutbefund besserte, verschwanden allmählich die Herzgeräusche, und die Herzsilhouette nahm wieder normale Form an.

Dieser Befund steht im Gegensatz zu denjenigen, die Hürter in in seiner Abhandlung über die perniziöse Anämie angab. Es sind damals keine Herzvergrösserungen beobachtet worden.

Fall 6 zeigt eine Mitralstenose. Beobachtungen am Kreislaufsmodell mit künstlich gesetzten Mitralstenosen (Straub) wiesen hauptsächlich eine Steigerung des Druckes im linken Vorhof auf, wodurch das normale Blutquantum durch das verengte Ostium getrieben werden musste, andernfalls wurde keine Kompensation erreicht. Dabei fand eine beträchtliche Blutverschiebung aus dem grossen Kreislauf in die Lungen statt.

Diesen experimentell gefundenen Verhältnissen entspricht die Konfiguration des Herzens von Fall 6. Es zeigt sich eine Vorbuckelung des linken Verhofs, eine geringe Erweiterung des linken Ventrikels und röntgenologisch normale Verhältnisse des rechten Herzens. Die vorgefundenen Veränderungen entsprechen den veränderten Stromverhältnissen bei der Mitralstenose, und es war von vornherein anzunehmen, dass hier keine wesentliche Rückbildung der Konturen eintreten würde, abgesehen

von einer geringen Vorbuckelung des linken Vorhofes, die in der Tat zu verzeichnen war.

Bemerkenswert ist, dass Thyreoidin in diesem Falle die Dyspnoe zu beseitigen vermochte.

Die nächste Gruppe — Fall 7 und 8 — betrifft Patienten mit Aortenerkrankungen, und zwar Fall 7 eine auf rheumatischer Basis entstandene Aorteninsuffizienz mit Stenose, Fall 8 eine luetische Aorteninsuffizienz mit Mitralstenose.

Bei reiner Aorteninsuffizienz findet sich eine Volumenzunahme des linken Ventrikels, und zwar um die Menge des Pendelblutes. Die infolge der vermehrten Anfangsfüllung gesteigerte Anfangsspannung und die dadurch erreichte verstärkte Kontraktion vermag das normale Zeitvolumen aufrecht zu erhalten. Die Aorteninsuffizienz stellt relativ die geringsten Anforderungen an die Reservekraft des Herzens, ist also leicht kompensierbar.

Die trotzdem so häufig bei Aorteninsuffizienz beobachteten Dilatationen beruhen auf Muskelschädigung.

In unseren Fällen handelt es sich aber nicht um reine Aorteninsuffizienzen.

Fall 7 weist mit seinem weit ausladenden Herzrand sicherlich eine Dilatation auf, doch scheint diese durch Hypertrophie stationär geworden zu sein, da der linke Ventrikel neben dem vermehrten Schlagvolumen den Widerstand des verengten Aortenostiums zu überwinden hat.

Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass sich selbst nach eingetretener Kompensation keine Veränderung der Herzsilhouette zeigte.

Bei Fall 8 wurde nach einer spezifischen Behandlung auch keine Veränderung wahrgenommen. — Bei ihrer Entlassung wies die Kranke eine erhebliche Besserung ihres Befindens auf, obgleich die Herzgrösse sich nicht geändert hatte. Es ist also anzunehmen, dass der erhobene Herzbefund der durch die Klappenstörung hervorgerufenen Veränderung der Dynamik entsprach und sich nicht ändern konnte. Wie weit es sich hier um Dilatation oder Hypertrophie handelt, lässt sich klinisch nicht feststellen.

Die folgenden Herzveränderungen sind nicht durch Klappenveränderungen hervorgerufen.

Fall 9 und 10 behandeln die paroxysmale Tachykardie. Wie eingangs erwähnt finden sich in der Literatur Zunahme und auch Abnahme des Volumens bei paroxysmaler Tachykardie angegeben.

Vielleicht erklären die Resultate, die Bruns bei seinen Versuchen über Herzschwäche infolge von Ueberanstrengung fand, diese sich anscheinend widersprechenden Beobachtungen. Bei Steigerung der Frequenz wurde der Verkürzungsrückstand immer grösser, das Herz blieb systolischer, da vor der vollständigen Erschlaffung bereits der neue Impuls einsetzte.

Die Schlagvolumina nahmen dabei ab. (Auf diese Weise wurde die Moritz'sche Herzverkleinerung experimentell dargestellt.)

Sobald aber durch ständige Inanspruchnahme bei hoher Frequenz eine Erschöpfung des Muskels eintrat, ging der Verkürzungsrückstand allmählich zurück, es trat sogar eine Dilatation ein. Je grösser die Erschöpfung des Muskels war, desto länger hielt die Dilatation, trotz Rückkehr zu normaler Frequenz, an.

Daraus lässt sich wohl erklären, warum man bei tachykardischen Anfällen Verkleinerungen, aber auch Zunahme des Herzvolums beobachten kann.

Fall 9 kam während eines Anfalls in die Klinik und wies eine ausgesprochene Dilatation des linken Herzens auf.

Nach 24 Stunden war die Herzsilhouette kleiner geworden und zeigte anscheinend normale Verhältnisse, denn während der nächsten Tage trat kein weiterer Rückgang ein.

Nicht ganz so klar liegen die Verhältnisse bei Fall 10. Die Herzgrösse konnte leider nicht während eines Anfalles auf der Röntgenplatte festgehalten werden. Die erste Aufnahme entstammt aber einer Zeit, in der zahlreiche Anfälle auftraten. Der regelmässige Puls, die frustranen Kontraktionen liessen ausserdem eine schwere Myokardschädigung vermuten. Es ist deshalb fraglich, ob die während der Klinikbehandlung erzielte Rückbildung der Herzsilhouette mehr auf die Kupierung der tachykardischen Anfälle oder auf eine Besserung des Myokards zurückzuführen ist.

Auch bei diesem Herzen wurde trotz der dem Myxödemherzen so ähnlichen Konfiguration keine Beeinflussung durch Thyreoidin erzielt.

Fall 11 betrifft eine Nierensklerose. Das Herz weist eine Vergrösserung des linken Ventrikels auf, die, dem Krankheitsbilde entsprechend durch extrakardiale Faktoren bedingt ist und sich deshalb einer therapeutischen Beeinflussung nicht zugänglich zeigt.

Die beiden letzten Fälle betreffen Krankheiten, die auf innersekretorischer Störung beruhen.

Bei dem Eunuchoidismus, Fall 12, findet sich eine geringe Verbreiterung des linken Herzrandes. Es ist aber fraglich, ob man bei dem körperliche Arbeit verrichtenden Patienten von einer pathologischen Veränderung reden kann. Jedenfalls zeigten die Herzkonturen nach spezifischer Behandlung mit Testogan keine Veränderung.

Ebenso verhält es sich mit Fall 13, einer Basedowkranken. Während der langen Krankenhausbehandlung ist zwar die Herzaktion ruhiger und regelmässiger geworden, die geringe Erweiterung des Herzschattens nach links blieb aber bei spezifischer Behandlung mit Antithyreoidin unverändert.

Zusammenfassung.

Tritt bei einem Herzen durch Klappen- oder Muskelerkrankung eine Veränderung der Dynamik ein, so kann eine vollständige Kompensation nur dann zustande kommen, wenn das normale Schlagvolumen gewahrt wird.

Da bei einem Klappenfehler eine vom normalen Zustand abweichende Verteilung des Blutstroms innerhalb des Herzens stattfindet, so müssen die betroffenen Herzabschnitte eine Vergrösserung ihres Volumens aufweisen.

Soll das normale Schlagvolumen eingehalten werden, so müssen diese mit vermehrter Füllung versehenen Herzabschnitte eine vermehrte Arbeit leisten, die anfangs durch die Reservekraft zur Verfügung gestellt wird. Der betreffende Herzabschnitt befindet sich dann im Zustande der tonogenen Dilatation.

Die tonogene Dilatation ist eine Anpassung an die durch den Klappenfehler veränderten Stromverhältnisse und entsteht nach denselben Gesetzen, nach denen der gesunde Herzmuskel ein vermehrtes Schlagvolumen bewältigt.

Der Unterschied ist nur graduell und liegt in der verschieden starken Inanspruchnahme der Reservekraft.

Es ist verständlich, dass alle Veränderungen der Herzsilhouette, die durch Anpassung an die veränderten Stromverhältnisse hervorgerufen sind, sich nicht zurückbilden, gleichviel ob die Stromveränderung durch Klappenfehler oder Erhöhung des peripheren Widerstandes hervorgerufen ist.

Die eigentlich pathologische Veränderung der Herzsilhouette wird durch Stauungdilatation hervorgerufen, denn hier arbeitet das Herz nicht nach den Gesetzen des gesunden Organs. Die vermehrte Füllung vermag keine verstärkte Kontraktion auszulösen. Es liegt also eine Muskelschädigung vor. Sie findet ihren Ausdruck in dem vermehrten Volumen, das sowohl in der Diastole wie in der Systole vorhanden ist.

Diese myogene oder Stauungsdilatation unterliegt der Rückbildung, wenn es gelingt, den Zustand des Muskels durch therapeutische Massnahmen zu bessern und die Kontraktionsfähigkeit zu erhöhen, wie es am eindeutigsten bei einem Falle von Bothriozephalus-Anämie in Erscheinung trat.

Bei paroxysmaler Tachykardie tritt nach anfänglicher Verkleinerung im Zustande der Erschöpfung eine Dilatation auf, die nach dem oben Gesagten reversibel ist.

Die Thyreoidinbehandlung, die bei der myogenen Dilatation des Myödemherzen gute Erfolge aufwies, vermochte anderweitige Muskelschädigungen nicht zu beeinflussen.

Bei anderen innersekretorischen Erkrankungen (Eunuchoidismus, Basedow) blieben die spezifischen Präparate ohne Einfluss auf die Herzgrösse.

Für die Anregung zu dieser Arbeit und Ueberlassung des Materials sage ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Zondek auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank.

Literaturverzeichnis.

Bruns, Welche Faktoren bestimmen die Herzgrösse? Münchener med. Wochenschrift. 1909. Nr. 21. — Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über das Phänomen der Herzschwäche infolge von Ueberanstrengung. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. S. 113. — Dietlen, Ueber Herzdilatation bei Diphtherie. Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 15. — Frank, O., Isometrie und Isotonie des Herzmuskels. Zeitschrift f. Biol. 1901. Bd. 41. S. 14. — Derselbe, Die Wirkung von Digitalis (Helleborein) auf das Herz. Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. München 1898. S. 14. — Derselbe, Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol. 1895. Bd. 32. S. 370. — Freund, Ueber Digalen. Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 41. — Frey, M. v., Physiologische Bemerkungen über die Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 46. S. 398. — Groedel, Franz M., Die Röntgendiagnostik der Herz- und Gefässerkrankungen. Verlag von Herm. Meusser. — Groedel, Theo, Ueber paroxysmale Tachykardie besonders über das Verhalten der Herzgrösse während des tachykardischen Anfalls. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 6. H. 3. — Hammer, Die röntgenologischen Methoden der Herzgrössenbestimmung. Münchener med. Wochenschr. 1918. S. 1212. — Hasenfeld u. Romberg, Ueber die Reservekraft des hypertrophischen Herzmuskels und die Bedeutung der diastolischen Erweiterungsfähigkeit des Herzens. Arch. f. exper. Pathol. u. Therap. 1897. Bd. 39. — De Heer, Die Dynamik des Säugetierherzens im Kreislauf, in der Norm, bei Aortenstenose und nach Strophantihn. Pflüger's Arch. 1912. Bd. 148. S. 1. — Heitler, Experimentelle Studien über Volumenveränderungen des Herzens. Zentralbl. f. innere Medizin. 1903. Nr. 26. — Derselbe, Ueber das Zusammenfallen von Volumenveränderungen des Herzens und Veränderungen des Pulses. Berliner klinische Wochenschrift. 1906. Nr. 10. — Hornung, Beiträge zur Frage der akuten Herzerweiterung. Ebenda. 1908. Nr. 39. — Hürter, Die perniziöse Anämie. Med. Klinik. 1911. H. 12. — Kienböck, Selig, Beck, Untersuchungen an Schwimmern. Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 15. — Klewitz, Berufsarbeit und Herzvergrösserung bei Frontsoldaten. Ebenda. 1918. S. 927. — Kornfeld, Experimenteller Beitrag zur Lehre vom Venendruck bei Fehlern des linken Herzens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. S. 171. — Krehl, Beitrag zur Kenntnis der idiopathischen Herzmuskelerkrankung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 48. — Derselbe, Beitrag zur Pathologie des Herzklappenfehlers. Ebenda. 1890. Bd. 46. S. 454. — Lewy, B., Die Arbeit des gesunden und kranken Herzens. Zeitschr. f. klin. Med. 1897. S. 321 u. 520. — Lüderitz, C., Versuche über den Ablauf des Blutdruckes bei Aortenstenose. Ebenda. 1892. Bd. 20. S. 374. — Maase u. Zondek, Herzbefunde bei Kriegsteilnehmern. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 13. — Moritz, Ueber orthodiagraphische Untersuchungen am Herzen. Münchener med. Wochenschr. 1902. Nr. 1. — Derselbe, Ueber funktionelle Verkleinerung des Herzens. Ebenda. 1908. Nr. 10 u. 14. — Derselbe, Ueber Herzdilatation. Ebenda. 1905. Nr. 15. — Moritz, F. u. H. Dietlen, Ueber das Verhalten des Herzens nach langdauerndem und anstrengendem Radfahren. Ebenda. 1908.

Nr. 10. — Moritz, F. u. D. v. Tabora, Die allgemeine Pathologie des Herzens und der Gefässe. Handb. d. allg. Pathol. L. Krehl u. Fr. Marchand. — Romberg, Ueber Erkrankung des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach, Diphtherie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 48. S. 369. — Derselbe, Ueber die Bedeutung des Herzmuskels für die Symptome und den Verlauf der akuten Endokarditis und den chronischen Klappenfehler. Ebenda. 1894. Bd. 53. S. 141. — Rosenbach, O., Ueber artifizielle Klappenfehler. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1878. Bd. 9. S. 1. — Schott, A., Zur allgemeinen Pathologie der Herzkrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 1887. Bd. 12. S. 295. — Socin, Experimentelle Untersuchungen über akute Herzschwäche. Pflüger's Archiv. 1914. Bd. 160. S. 132. — Straub, Dynamik des Säugetierherzens. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914. Bd. 115. S. 531. — Derselbe, Dynamik des Säugetierherzens. Ebenda. 1914. Bd. 116. S. 409. — Derselbe, Der Druckablauf in den Herzhöhlen. Pflüger's Arch. 1901. Bd. 143. S. 69. — Derselbe, Zur Dynamik des Klappenfehlers des linken Herzens. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 122. H. 2. u. 3. — Zondek, Das Myxödemherz. Münchener med. Wochenschr. 1918. S. 1180.

XXIII.

Aus der medizinischen Klinik der städtischen Krankenanstalten Düsseldorf
(Direktor: Prof. A. Hoffmann).

Ueber die klinischen Begleiterscheinungen des Vorhofflimmerns beim Menschen und über die Bezeichnung „Pulsus irregularis perpetuus“.

Von

Dr. **Kurt Fleischhauer.**

(Mit 11 Kurven im Text.)

I.

Die Palpation und die graphische Registrierung des peripheren arteriellen Pulses geben ein richtiges Bild von der Rhythmik und Frequenz des normal schlagenden Herzens, während sie bei verschiedenen Arten krankhaft gestörter Herztätigkeit nicht einmal die Zahl der Ventrikelschläge zur Darstellung bringen. Obwohl es aber schon vor den grundlegenden und durch die Ausgestaltung der Venenpulsschreibung vervollkommneten Arbeiten Mackenzie's (1—9) durch vielfache Erfahrungen möglich war, verschiedene charakteristische Formen von arteriellen Pulskurven zu unterscheiden und zur Diagnose und Prognose auch bei pathologischen Zuständen des Herzens zu benutzen, so fehlte doch in der Lehre von den Unregelmässigkeiten des Pulses der innere Zusammenhang, solange sie nicht mit den physiologischen Eigenschaften des Herzens und seinen speziellen Störungen in Beziehung gebracht waren. Unter diesen Umständen war es von prinzipieller Bedeutung, dass Wenckebach (10—18) damit begann, die Engelmann'sche Theorie über die besonderen Eigenschaften des Herzmuskels systematisch der Analyse menschlicher Pulskurven zugrunde zu legen. Da gerade die Bedeutung, welche „die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens“ hat, ihr das intensive klinische Interesse sichert, wies er 1903 in seiner gleichlautenden Studie (14) auch auf die Notwendigkeit einer Revision der klinischen Nomenklatur der Pulsunregelmässigkeiten hin, deren Inhalt unter Umständen über den sinnlichen Eindruck des arteriellen Pulses hinausgehen und manchmal von ihm abstrahieren muss. Durch die Verbesserung der Technik (Elektrokardiographie), sowie durch die fortschreitende anatomische und physiologische Kenntnis hat seitdem die Unterscheidung und Deutung einzelner klinischer Pulsformen zugleich mit der

Kenntnis ihres Entstehungsmechanismus zugenommen. Bei ihrer Benennung herrscht vielfach das Bestreben, einen Namen zu wählen, der einen Hinweis darauf enthält, wodurch die Schlagfolge der einzelnen Abschnitte des Herzens von der normalen abweicht und welche von seinen physiologischen Eigenschaften eine sie beherrschende Beeinflussung — Steigerung oder Abschwächung — erfahren hat. Als Beispiel erwähne ich nur die Pulsverlangsamung bei Sinusbradykardie, d. h. die auf einer seltenen Reizentstehung an der normalen Ursprungsstelle der Reize beruhende Verlangsamung der Schlagfolge des ganzen Herzens, im Gegensatz dazu die Pulsverlangsamung durch regelmässige Kammerautomatie bei querer Dissoziation, die durch Angabe über das gleichzeitige Verhalten des Vorhofs (normaler Rhythmus, Flimmern) noch näher bestimmt werden kann. Im übrigen verweise ich auf die zusammenfassende Arbeit von A. Hoffmann (19), in der eine Benennung nach physiologischen Prinzipien und klinischen Erfahrungen versucht wurde, um zu einer zusammenhängenden Auffassung und Darstellung der vielen Möglichkeiten zu kommen.

Während die allgemeine Anwendung einer speziellen Nomenklatur ein Zeichen für die Verbreitung der neuen Lehre vom Pulse ist, muss es auffallen, dass die nach Lewis (24—34) häufigste Rhythmusstörung in der deutschen Literatur hinsichtlich ihres Namens eine Sonderstellung hat, nachdem Hering (35—46) sie in dem gleichen Jahre als „Pulsus irregularis perpetuus“ (P. i. p.) beschrieb, in dem Wenckebach eine Berücksichtigung der Funktionsstörung des Herzens auch bei der Bezeichnung von Unregelmässigkeiten des Pulses nahelegte.

In der Abgrenzung dessen, was als P. i. p. zu bezeichnen ist, weichen auch heute noch die Kliniker ebenso voneinander ab, wie in der Beurteilung seiner klinischen Bedeutung. Während man gelernt hat, dass die übrigen Rhythmusstörungen, wie z. B. die ventrikulären Extrasystolen, eine ganz verschiedenartige pathognomonische Bedeutung haben und nur im Zusammenhang mit dem übrigen Befund klinisch verwertet werden können, wird dem sogen. P. i. p. eine viel selbständigere Stellung eingeräumt und er wird vielfach als der Ausdruck schwerer und irreparabler organischer Veränderungen des Herzens, sowie als Zeichen und Folge einer Dekompensation des Herzens angesehen. Diese Auffassung wird durch die Bezeichnung P. i. p. unterstützt, da sie eine klinische Prognose vorwegnimmt, anstatt, wie das sonst bei der Bezeichnung von Rhythmusstörungen üblich ist, rein deskriptiv zu sein oder einen Hinweis auf die Art des geänderten Herzmechanismus zu geben. Da eine Verständigung über den sogen. P. i. p. durch die verschiedenartige Anwendung des Namens erschwert ist, so ist es notwendig, in einer kurzen Besprechung der Literatur zunächst auf die Umstände hinzuweisen, die während der allmählichen Erforschung der in Frage stehenden Rhythmusstörung einer einheitlichen Auffassung und Bezeichnung im Wege stehen.

In der ersten Arbeit (35), in welcher Hering den Namen P. i. p. anwandte, stützte sich seine Diagnose auf graphische Aufzeichnungen des arteriellen Pulses und des Herzspitzenstosses. Bei der Analyse der einzelnen Kurven berechnete er den Zeitwert, den die Pulsperiode eines rhythmisch, aber in gleicher Frequenz schlagenden Herzens gehabt hätte, mit der im vorliegenden Fall unregelmässiger Herztätigkeit tatsächlich festgestellten kürzesten und längsten Periode während einer Minute. Die Zeitspanne jedes der beiden Extreme konnte im gleichen Fall der untersuchten unregelmässigen Herztätigkeit von der Länge der berechneten Periode wesentlich abweichen. Hiernach wurde für diesen Fall ein abnormes Verhalten der Reize angenommen. In der weiteren Erörterung über die Entstehung der Unregelmässigkeit wurden klinische Tatsachen angeführt und gesagt: „Der hier analysierte Pulsus irregularis, welcher bei Herzklappenfehlern, Koronarsklerose und Myokarderkrankungen zur Beobachtung kommt, ist ein dauernder, daher ich ihn in der Ueberschrift Pulsus irregularis perpetuus genannt habe. Er ist ferner prinzipiell das Gleiche, ob bei demselben Patienten das Herz rascher oder langsamer schlägt, wie z. B. bei Digitalisverabreichung. Er steht nicht unter dem Einfluss der Atmung, ist also kein Pulsus irregularis respiratorius.“ Auch in diesen Punkten fand Hering eine Begründung der Ansicht einer kardialen Entstehung der Unregelmässigkeit. Die Bildungsstätte der Extrareize verlegte er in einen oberhalb der Kammern liegenden Herzabschnitt und stellte sich vor, „dass die Erkrankung des Herzens beim P. i. p. zu einem so häufigen Auftreten von Extrareizen geführt hat, dass das Herz garnicht mehr zu einer regelmässigen Schlagfolge gelangt. Von den nur sporadisch auftretenden Extrareizen bei jenen Erkrankungen des Herzens bis zum konstanten und häufigen Erscheinen derselben gibt es Uebergänge und auch diese unterstützen die Anschauung, dass der P. i. p. durch Extrareize zustande kommt.“ Weiter nahm Hering an, dass die von dem Ort der Extrareize ausgehende Kontraktionswelle auch den Ort der normalen Reizbildung beeinflusse und auf diese Weise die normale regelmässige Reizbildung störe, die also gewissermassen erst sekundär beeinträchtigt sei. Mit der Bemerkung, dass der andauernde Pulsus irregularis in der Literatur wohl bekannt sei, knüpft Hering an Untersuchungen Riegel's an: So wird es deutlich, dass die für den P. i. p. angestellten Erörterungen eine Erklärung für die Rhythmusstörung geben sollen, die von diesem als „Mitralpuls“ und auch in der früheren Literatur als „Delirium cordis“ bezeichnet wurde.

Mit der Analyse dieses Zustandes beschäftigten sich gleichzeitig und unabhängig von Hering vor allem Mackenzie (1) und Wenckebach (14). Letzterer trennte in seiner oben erwähnten grundlegenden Monographie von den genau und befriedigend analysierten Gruppen von Arrhythmien eine Reihe von Fällen mit exzessiver und regelloser Unregelmässigkeit ab, deren Entstehung durch Extrasystolen oder verfrühte physiologische Kontraktionen im Einzelfall nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte — ein Nachweis, der auch Hering nach seiner eigenen später geäusserten Auffassung für den P. i. p. nicht möglich gewesen war (39). Wenckebach kannte diese exzessive Unregelmässigkeit auch als einen vorübergehenden Zustand. Er enthielt sich zunächst mangels ausreichender Grundlagen einer zusammenfassenden Hypothese und war von der Gleichartigkeit der in dieser Gruppe angeführten Fälle nicht überzeugt.

Während Wenckebach und Hering sich zunächst nur auf arterielle Kurven stützen konnten, hatte Mackenzie die schon von Riegel angewandte Methode der Venenpulsschreibung weiter ausgebildet und ein sehr grosses Material gleichzeitig aufgenommener Kurven des venösen und arteriellen Pulses gesammelt und analysiert. In der Darstellung des Venenpulses unterschied er zwei grosse Gruppen, von denen die eine, die aurikuläre Form, die Tätigkeit des rechten Vorhofs und ihr Verhältnis zur Ventrikelaktion erkennen und bestimmen liess, während die zweite, ventrikuläre

Form des Venenpulses durch das Anwachsen der schon im aurikulären Venenpuls angedeuteten Kammerwelle und durch das Verschwinden der Vorhofswelle an ihrer normalen Stelle in der Kurve charakterisiert war. Die Bedingungen zur Entstehung dieses auf eine Trikuspidalinsuffizienz zurückgeführten Kammervenenpulses waren nach Mackenzie durch eine Lähmung des rechten Vorhofs gegeben. Er glaubte diese Annahme einer Vorhoflähmung ganz besonders eingehend begründen zu müssen, da ja das rechte Herzohr von jeher als der Teil des Herzens gelte, der seine Kontraktion zuletzt einstelle, so dass die Auffassung, ein kranker Mensch könne ohne funktionstüchtigen Vorhof zu leben fortfahren, einen neuen Gesichtspunkt für die Herzpathologie darstelle. Er sah hierbei als Beweis dafür, dass auch der linke Vorhof sich nicht kontrahiere, die Beobachtung an, dass mit dem Auftreten des ventrikulären Venenpulses ein vorher vorhandenes präsystolisches Geräusch in seinen Fällen zu verschwinden pflegte. Ausserdem ergab die Sektion der Fälle, in denen neben regelloser Arrhythmie ein ventrikulärer Venenpuls festgestellt worden war, zunächst eine Ueberdehnung der Vorhöfe mit Atrophie ihrer Muskulatur. Auch in der klaren Einteilung der Arrhythmien bei Mackenzie bildete die „Vorhoflähmung" das gemeinsame Prinzip für eine Gruppe von Pulsstörungen, die sich durch ihre Regellosigkeit und Häufigkeit auszeichnen. Das Vorkommen einer schnellen und einer langsamen Form wird erwähnt und hervorgehoben, dass sie am häufigsten bei Mitralfehlern auftritt. Es handelt sich hier um die gleiche von Riegel als Mitralpuls bezeichnete Arrhythmie, die Hering P. i. p. genannt hatte. Mackenzie hatte in dem ventrikulären, d. h. systolischen Venenpuls und dem Verschwinden der Vorhofwelle aus ihrer normalen Stelle in der Venenkurve zwei neue Charakteristika dieser Rhythmusstörung gefunden. Die Hypothese der Vorhofüberdehnung und Lähmung erschien geeignet, sowohl das mechanische Zustandekommen des positiven Venenpulses, wie das Fehlen eines normalen, vom Sinus beherrschten Rhythmus zu erklären. In der Folge fand Mackenzie aber bei einer Reihe von Fällen dieser Gruppe anstatt einer Ueberdehnung und Atrophie der Vorhöfe eine Hypertrophie der Muskulatur und schloss hieraus, dass sie während der vorangegangenen Dauer der mit ventrikulärem Venenpuls einhergehenden unregelmässigen Herztätigkeit nicht still gestanden haben könnten. Er glaubte nun auch in einem Teil der Venenkurven, in denen die Vorhofzacke an ihrer normalen Stelle fehlte, doch den Ausdruck einer mit dem Ventrikel gleichzeitigen Vorhofaktion in einer Zacke des ventrikulären Venenpulses zu finden, die im frühen Beginn der Ventrikelsystole einsetzt und von der vergrösserten v-Welle durch eine verschieden tiefe, nur durch die Annahme einer Vorhofdiastole zu erklärende Senkung getrennt sein kann. In Mackenzie's Kurven wird diese Welle, die nahezu gleichzeitig mit dem Karotispuls eintritt, a′ bezeichnet. Nun sah Mackenzie nicht mehr eine Vorhoflähmung als das Gemeinsame und Wesentliche in den Fällen arrhythmischer Herztätigkeit mit ventrikulärem Venenpuls an; das Fehlen der Vorhofaktion an ihrer normalen Stelle in der Kurve erschien jetzt vielmehr mit zwei Arten gestörter Vorhoftätigkeit vereinbar, nämlich einmal mit der schon früher angenommenen Vorhoflähmung und zweitens mit einer gleichzeitigen Kontraktion von Vorhof und Ventrikel. Das Gemeinsame dieser Veränderung der Schlagfolge der einzelnen Herzabschnitte, die nicht nur in Fällen unregelmässiger Ventrikeltätigkeit vorhanden, sondern auch mit hochgradig beschleunigter, aber regelmässiger Ventrikelaktion verbunden sein konnte, lag nach seiner Meinung darin, dass die Herzreize nicht mehr von ihrer normalen Ursprungsstelle ausgingen, sondern von einem in den Kammern gelegenen Punkt, von dem aus unter Umständen Vorhof und Ventrikel gleichzeitig zur Kontraktion gebracht werden könnten (Ventricular rhythm) (2, 3). Mit dem Hinweis auf Beobachtungen von Gaskell über die Möglichkeit, vom „Atrioventrikularring" aus Serien von Herzschlägen durch einen Reiz auszulösen, verlegte Mackenzie diese Reizbildungsstelle dann in das a-v-System (Nodal rhythm. 1905) (4). Im Anschluss an

eine Hypothese von Wenckebach glaubte er, dass dieser pathologische Rhythmus sich dort entwickeln könnte und müsste, wo ein Uebergang der normalen Sinusreize auf den Vorhof durch einen sinoaurikulären Block erschwert oder aufgehoben sei (5).

Nachdem auch Hering gleichzeitige Venen- und Arterienkurven des P. i. p. aufgenommen hatte, konnte er die häufige Kombination dieser Pulsform mit einem ventrikelsystolischen Venenpuls bestätigen (1906) (36). Er erklärte diesen „Kammervenenpuls" zunächst durch die Annahme einer Trikuspidalinsuffizienz. Auch Theopold (47) fand unter Leitung von D. Gerhardt in 35 von 36 Fällen den P. i. p. mit einem systolischen Venenpuls verbunden. Im Gegensatz zu Hering vertrat er aber die Ansicht, dass dieser nicht immer auf einer Trikuspidalinsuffizienz zu beruhen brauche, sondern auf Vorhofstillstand allein zurückgeführt werden könne. In einer bemerkenswerten Arbeit über den positiven Venenpuls besprach daraufhin Hewlett (48) die drei Umstände, die einen ventrikelsystolischen Venenpuls hervorrufen können, nämlich Trikuspidalinsuffizienz, Lähmung der Vorhöfe, gleichzeitige Kontraktion von rechtem Vorhof und Ventrikel. Er erörterte die Unterschiede in der Form, die sich auch bei dem positiven Venenpuls noch feststellen und in Beziehung zu seinem Entstehungsmechanismus bringen lassen. Mit Hülfe von Oesophagogrammen glaubte er nachweisen zu können, dass die von Mackenzie c benannte Welle des normalen Venenpulses nicht auf Fortleitung von der Karotis oder Aorta beruhe, sondern eine selbständige Venenwelle sei, die auch bei normalem Rhythmus durch einen nicht näher bekannten Vorgang zu Beginn der Ventrikelsystole hervorgerufen werde. Bei normaler Vorhoftätigkeit sei die Fortpflanzung dieser Venenwelle durch die Vorhofdiastole erschwert; ständen aber die Vorhöfe still, so erscheine sie als auffallende Zacke im Puls der Vena jugularis und falle hier als diejenige Welle auf, welche Mackenzie als a' benannt und als Anzeichen einer gleichzeitigen Kontraktion von Vorhof und Ventrikel angesehen habe. Diese letzte Schlussfolgerung Mackenzie's hält Hewlett für unberechtigt. Er geht in seiner Arbeit auch auf den P. i. p. ein; aber wenn auch nach seinen Beobachtungen diese Unregelmässigkeit meistens eine dauernde ist, so nimmt er doch nicht den Namen P. i. p. an, sondern wählt die Bezeichnung „absolute Unregelmässigkeit" (49).

Mit der eben besprochenen, zu Beginn der Ventrikelsystole auftretenden und als besondere Zacke des Venenpulses imponierenden Welle hat sich Hering zusammen mit Rihl (52—54) ganz besonders befasst und sie nach experimentellen und klinischen Untersuchungen auf den Schluss der Kammerklappen zurückgeführt und demgemäss als Kammerklappenwelle (V. K.) bezeichnet. Nach dem genauen Studium dieser Venenwelle gab er seine frühere Ansicht über die Bedeutung der Trikuspidalinsuffizienz beim P. i. p. auf (38). Als einer der ersten verwandte Hering die neue Untersuchungsmethode der Elektrokardiographie auch zur Aufklärung des P. i. p. in zwei Fällen, deren Diagnose durch Venen- und Arterienkurven gestellt war (40). Es fehlte in beiden Ekg.-Aufnahmen die in der normalen Kurve auf die Vorhofaktion zurückzuführende Zacke P vor der von der Kammer herrührenden Spitze R. Von einer Aktion der Vorhöfe war nach Ansicht Hering's im Ekg. nichts zu sehen, da unregelmässige Potentialschwankungen zwischen den R-Zacken entsprechend der Deutung Einthoven's auf elektromotorische Vorgänge in der Skelettmuskulatur zurückgeführt wurden. Nachdem Hering sich davon überzeugt hatte, dass eine Vorhofaktion auch dann noch im Ekg. nachweisbar blieb, wenn sie nur in einem Intervall von $^1/_{50}$ Sekunde der Ventrikelkontraktion vorausging, und dass eine wegen ihrer Schwäche in der Suspensionskurve nicht zum Ausdruck kommende Vorhofkontraktion ein deutliches Ekg. lieferte, kam er zu dem Schluss, dass die Vorhöfe beim P. i. p., falls sie nicht immer absolut gleichzeitig mit den Kammern schlagen, nicht in Tätigkeit zu sein scheinen. Unter diesen Umständen erschien es ihm wahrscheinlich, dass die Herzreize beim P. i. p. von der a-v-Grenze ausgehen, eine Annahme, die er mit Erfahrungen im Tierexperiment und über die Vaguswirkung im Einklang fand.

Nachdem Hering nun in seinen beiden Fällen von elektrokardiographisch untersuchtem P. i. p. auch zwei ventrikuläre Extrasystolen beobachtet hatte, fand er durch das Ekg. die schon früher geäusserte Ansicht bestätigt, dass es sich beim P. i. p. um „eine durch Extrasystolen komplizierte Störung in der Bildung der Ursprungsreize" handelt.

In den letztgenannten Arbeiten aus den Jahren 1907 und 1908 wird eine Hypothese besprochen, die von Cushny und Edmunds zur Erklärung eines Falles von paroxysmaler Irregularität aufgestellt worden war, dessen Pulsbild die Eigentümlichkeiten des P. i. p. hatte (57). Sie wiesen auf die Aehnlichkeit dieser Arrhythmie mit jener unregelmässigen Kammertätigkeit hin, die im Tierexperiment während des Flimmerns der Vorhöfe auftritt und ziehen diesen Zustand zu einer hypothetischen Erklärung auch der beim Menschen beobachteten Störung der Herztätigkeit heran. Obwohl Hering auf Grund erst später veröffentlichter Untersuchungen schon damals wusste, dass sich beim Vorhofflimmern der Venenpuls rein als Kammervenenpuls darstellen kann, so dass also sowohl die Kammerunregelmässigkeit wie der Venenpuls im Zustand des Vorhofflimmerns gut zu den Eigentümlichkeiten des P. i. p. passen würde, so hatte er doch Bedenken, die dauernde Arrhythmie beim Menschen auf diese Störung zurückzuführen. Eine Dauer des Flimmerns über Monate und Jahre erschien ihm unwahrscheinlich. Ebensowenig wie Hering sprachen sich Wenckebach, Hewlett und Mackenzie zunächst für die Flimmerhypothese aus. Sie wurde aber bald von Rothberger und Winterberg durch Ekg.-Untersuchungen zu einer begründeten Theorie erweitert (58—60). Gegenüber dem wiederholt geäusserten Zweifel einer Möglichkeit des jahrelangen Bestehens des Flimmerzustandes verwiesen sie darauf, dass ein derartig persistierendes Flimmern, z. B. an der Zunge, durch einseitige Hypoglossusdurchschneidung hervorgerufen werden könne, so dass also in der Dauer der Arrhythmia perpetua kein Gegenargument für einen Zusammenhang mit einem Flimmern der Vorhöfe gesehen werden könnte. Den Nachweis, dass Flimmern beim P. i. p. tatsächlich vorkommt, entnahmen sie dem Ekg. Sie bestätigten zunächst die oben zitierten Angaben Hering's über das Aussehen der Kurve beim P. i. p. des Menschen — das Fehlen der Zacke P, den Verlauf des Ventrikelkomplexes und das Vorhandensein feiner verschiedenartiger Saitenunruhe zwischen den einzelnen Ventrikelsystolen. Im Gegensatz zu Hering konnten sie aber diese letzte Eigentümlichkeit der Kurve als den charakteristischen Ausdruck des Vorhofflimmerns erklären, nachdem sie auch im Tierexperiment sichergestelltes Vorhofflimmern zu der gleichen Kurve führen sahen. Trotzdem schloss sich Hering dieser Theorie für den P. i. p. zunächst nicht an und erklärte „dass ihm von den drei Hypothesen bezüglich des Verhaltens der Vorhöfe beim P. i. p. — Stillstand, Flimmern, gleichzeitiges Schlagen mit den Kammern — die erstgenannte am besten gestützt zu sein scheine, während die zweitgenannte vorläufig mehr erkläre, als die beiden anderen" (41). Rothberger und Winterberg zogen hieraus den Schluss, dass Hering damit die Stillstandshypothese vertrete, und brachten in einer neuen Publikation ihre Einwände gegen dieselbe vor (59). Nachdem aber Hering bemerkte, dass diese Auffassung ihm irrtümlicherweise untergeschoben würde, so scheint er sich damals nicht für eine bestimmte Ansicht über das Verhalten der Vorhöfe während des P. i. p. entschieden zu haben. Mackenzie (8) erkannte die Bedeutung des Vorhofflimmerns für die Genese der klinischen Arrhythmie an, die er früher unter dem Namen Nodalrhythmus zusammengefasst hatte, nachdem Lewis in eingehenden klinischen und experimentellen Untersuchungen wesentlich zur Kenntnis des Vorhofflimmerns, seines Ausdruckes im Ekg., seiner Genese im Experiment und in der klinischen Pathologie, sowie seines Einflusses auf die Zirkulation beigetragen hatte (24—33). Die Bezeichnung Nodalrhythmus wurde auf eine auch elektrokardiographisch bestimmt charakterisierte und seltene Rhythmusstörung beschränkt, während die Mehrzahl der früher unter diesem Namen beschriebenen Fälle entsprechend ihrer neu erkannten Eigentümlichkeit als Vorhofflimmern aufgefasst und bezeichnet wurden (26). In der Folge schlossen sich sowohl Wencke-

bach wie Hering der Meinung an, dass das Vorhofflimmern eine in der menschlichen Pathologie verwirklichte Möglichkeit sei, und Hering erklärte: „Der von mir 1903 abgesonderte P. i. p. verdankt seine Entstehung einer hochgradigen arrhythmischen Vorhoftachysystolie (Flimmern) (45).

Indem Hering durch diese Definition die Genese des P. i. p. auf Vorhofflimmern zurückführt, betont er seine schon früher hervorgehobene Meinung, in der 1903 beschriebenen Pulsform eine besondere und eigenartige Rhythmusstörung des Herzens dargestellt zu haben, während andere Autoren, wie z. B. A. Hoffmann, Krehl, Gerhardt, Wenckebach, der Ansicht gewesen waren, dass in dem sogen. P. i. p. verschiedenartige Herzrhythmusstörungen verborgen seien. In seiner letzten Arbeit wandte sich Hering vor allem auch gegen Fahrenkamp, der den Namen „arrhythmische Tachysystolie" zuerst in Beziehung zum P. i. p. gebracht hat (87). Allerdings meinte dieser hiermit gerade einen vom Flimmern verschiedenen Vorgang als eine dem P. i. p. zugrunde liegende Vorhofstörung festgestellt zu haben. Er betont das Vorkommen von Uebergängen zwischen „Flimmern", „arhrythmischer" und „rhythmischer" Tachysystolie, die gewissermassen nur dem Grad nach verschieden sind. Ein sicheres Unterscheidungsmerkmal zwischen Flimmern und arrhythmischer Tachysystolie wird allerdings nicht angegeben. Es ist auch zweifelhaft, ob sich diese Trennung zunächst ohne Registrierung der mechanischen Vorgänge, allein auf Grund des Ekg. nachweisen lässt. Im Gegensatz zu Hering schliesst Fahrenkamp auch die regelmässige Vorhoftachysystolie in die Gruppe der Arrhythmia perpetua ein, da sie sowohl nach dem Ergebnis klinischer Beobachtungen, wie auch dem physiologischer Experimente häufig eine Vorstufe zum Vorhofflimmern ist (Rothberger und Winterberg, Lewis, Ritchie, Haberlandt u. a.). Bei anderen Autoren ist aber die Abgrenzung eines sogen. P. i. p. noch wesentlich weitgehender gefasst; so unterscheidet z. B. D. Gerhardt (93), ohne sich an Hering's Definition zu halten, allein drei Gruppen von vorübergehender Arrhythmia perpetua, von die eine Zustände hochgradiger ventrikulärer Extrasystolie umfassen und von Fahrenkamp aus der grossen Zahl der Arrhythmiefälle abgetrennt sein soll. In der Tat beschrieb Fahrenkamp (89) einige Fälle hochgradiger ventrikulärer Extrasystolie, wie sie sich schon vorher bei A. Hoffmann als besondere Gruppe finden. Im Gegensatz zu Gerhardt's Auffassung sagt aber Fahrenkamp ausdrücklich, „jedenfalls halten wir eine klare Trennung der als extrasystolischer Arrhythmie geschilderten Rhythmusstörung von der Arrhythmia perpetua von klinischer Wichtigkeit."

Aus dieser kurzen Orientierung in der Literatur des sogenannten P. i. p. ergibt sich die Möglichkeit, die verschiedenartige Abgrenzung und widersprechende Anwendung des Namens zu verstehen. Als er 1903 von Hering für eine klinische Pulsform erfunden wurde, beschränkte sich ihre objektive Darstellung auf die Registrierung einer, durch ihre Regellosigkeit auffallenden Arterienpulskurve. Die angewandte Methode hatte genügt, um einige, auch physiologisch gut bekannte Rhythmusstörungen wie z. B. die Extrasystole beim Menschen festzustellen und zu identifizieren. Sie reicht aber nicht aus, um die, wie wir heute sicher sagen können, verschiedenen Arrhythmien voneinander zu isolieren, welche zu einer Aufhebung messbarer zeitlicher Beziehungen der Kammerschläge zu einem Grundrhythmus führen können; speziell war sie nicht geeignet, den Herzmechanismus beim Vorhofflimmern erkennen zu lassen. Auch die Ergänzung der Untersuchung durch den Dehio'schen Atropinversuch reichte hierzu nicht aus. Eine grössere Sicherheit für die Identifizierung einer

eigenartigen Arrhythmie und die Erkennung des ihr zugrundeliegenden Mechanismus ergab zwar die gleichzeitige Venenpulsschreibung in dem Kammervenenpuls; dass aber auch diese vervollkommnete Methode im Einzelfall Zweifel erlaubt, gibt Hering jetzt selbst an und empfiehlt das Ekg. zur Entscheidung (45). Aber nicht nur die klinischen Untersuchungsmethoden waren zur Zeit der ersten Hering'schen Untersuchung noch nicht ausreichend gewesen, um in dem sogenannten P. i. p. eine besondere Arrhythmieform nachzuweisen, sondern es fehlte auch eine eingehendere physiologische Kenntnis des Vorhofflimmerns, so dass, selbst als dies schon elektrokardiographisch registriert war, ein Zweifel über sein Vorkommen beim Menschen bestehen blieb. Dementsprechend waren auch die Hypothesen über die dem sogenannten P. i. p. zugrunde liegenden Vorgänge am Herzen unbestimmt, und wenig befriedigend. Wenn Hering noch nach der Aufnahme des Ekg. im Hinblick auf frühere Arbeiten sagen konnte, dass es sich beim P. i. p. um eine „durch Extrasystolen komplizierte Störung in der Bildung der Ursprungsreize handelt", so lag das, wie Rothberger und Winterberg (59) bemerken, daran, dass Hering hiermit im Grunde nichts anderes sagte, „als dass die gewöhnlichen Ursachen, welche eine Arrhythmie hervorrufen, auch hier mitspielen dürften, ohne dass er das Intimere des Vorgangs dem Verständnis näher bringen würde." So erklärt es sich wohl auch, dass Hering, der im übrigen die Nomenklatur der Herzpathologie um zahlreiche spezielle Begriffe und Bezeichnungen bereichert hat, trotz seines ausgesprochenen Bestrebens, in dem sogenannten P. i. p. eine besondere Arrhythmieform zu isolieren, für sie doch nicht einen Namen wählte, in dem ihre Besonderheit einen, der Art des geänderten Herzmechanismusses entsprechenden Ausdruck fand, sondern dass er sie mit dem Hinweis auf eine klinische Eigentümlichkeit benannte. Wegen dieser Unbestimmtheit konnte sich der Name trotz des Wechsels der Hypothesen halten. Da aber auch Hering die von Wenckebach über die Bedeutung der Arrhythmien als Funktionsstörung des Herzens formulierten Ansichten teilt, so hat er wie gesagt von Anfang an Wert darauf gelegt, in dem von ihm beschriebenen P. i. p. den Ausdruck eines besonderen Herzmechanismus zu sehen, und verlangt jetzt konsequent, dass der Name nur auf eine und zwar auf die durch Vorhofflimmern hervorgerufene Arrhythmie angewandt werde. Die Kliniker verhalten sich demgegenüber verschieden. In der langen Zeit, in der die Bezeichnung P. i. p. ohne Kenntnis der zugrunde liegenden Herzrhythmusstörung angewandt und seine Diagnose mehr per exclusionem gestellt wurde, hat man sich daran gewöhnt, hierunter durch Regellosigkeit und meistens auch Dauer ausgezeichnete Arrhythmien zu verstehen und so werden auch jetzt noch selbst sicher unterscheidbare Rhythmusstörungen der Kammern mit in die Gruppe des P. i. p. oder der Arrhythmia perpetua hereingezogen (93). Andere Autoren berücksichtigen bei der Abgrenzung des P. i. p. den

Herzmechanismus wenigstens so weit, dass sie, wenn auch nicht identische, so doch hochgradige und wahrscheinlich verwandte Störungen der Vorhofstätigkeit als Grundlage des P. i. P. verlangen (90). Auch hierbei wird aber die Definition Hering's nicht inne gehalten und Störungen der Herztätigkeit unter einem Namen zusammengefasst, die sowohl mit einem regelmässigen wie unregelmässigen Puls verbunden sein können und ebenso bei dauernder Arrhythmie vorkommen, wie auch anfallsweise den normalen Rhythmus unterbrechen.

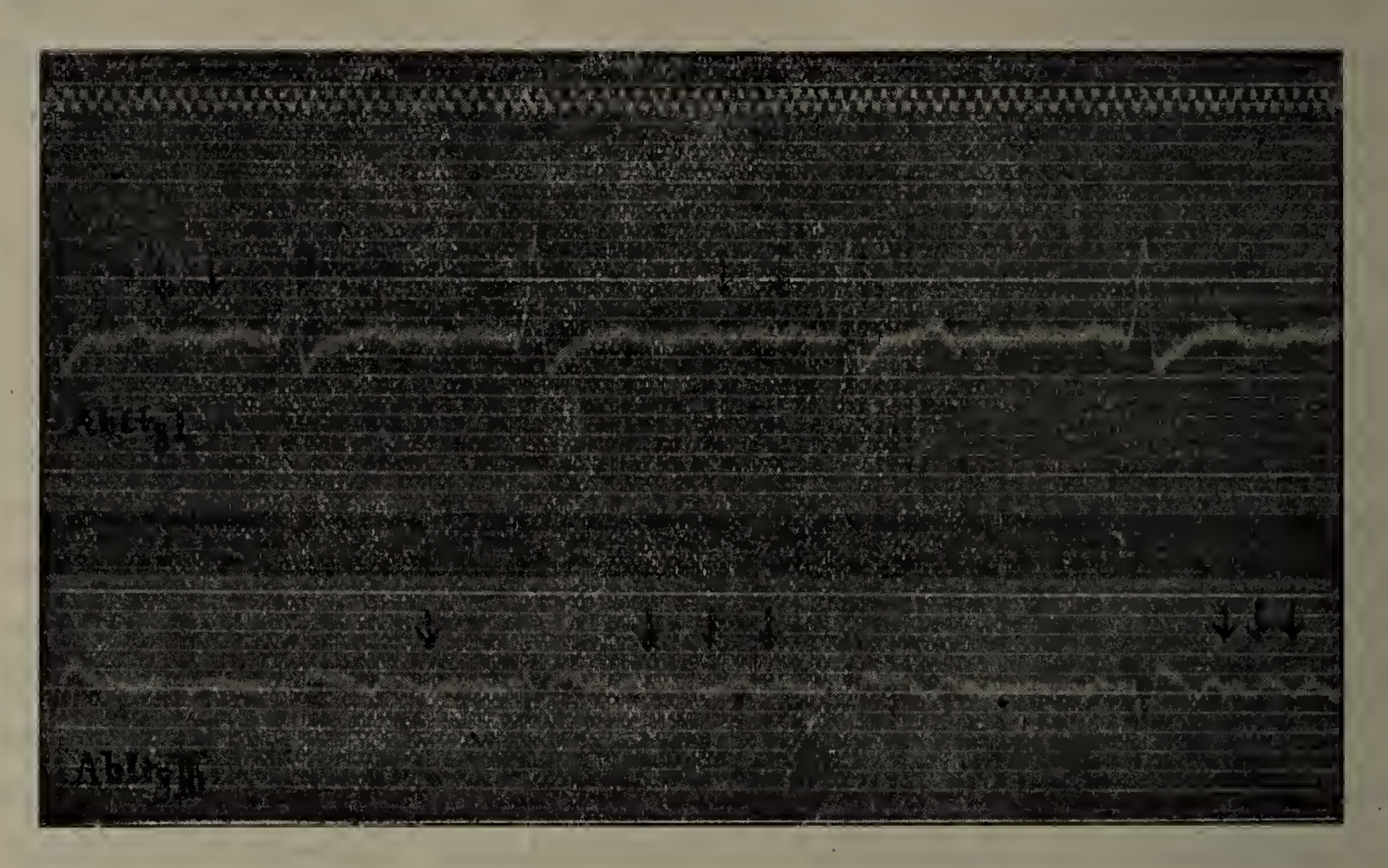
Der Name, den man für eine bestimmte Form der Arrhythmie wählt, ist ja wohl weniger wichtig, wenn er allgemein im gleichen Sinne angewandt wird. Deshalb könnte man auch versuchen, den Namen P. i. p. mit der nun erfolgten Begriffsbestimmung Hering's als Bezeichnung der nur durch Vorhofflimmern hervorgerufenen Unregelmässigkeit des Pulses einzuführen, obwohl er von der sonst in der Pathologie der Rhythmusstörungen des Herzens angestrebten Art der Bezeichnung abweicht. Denn man könnte den auf Grund klinischer Erfahrungen gewählten Namen, der in seinem Beiwort Perpetuus einen klinisch wichtigen Hinweis gibt, rechtfertigen, wenn sich die bei seiner Wahl bestimmenden Beobachtungen auf das Vorhofflimmern übertragen liessen und wenn dieses ausserdem wie kürzlich einmal gesagt wurde, eine klinische Einheit charakterisierte. Es ergibt sich daraus die Frage nach den klinischen Begleiterscheinungen des Vorhofflimmerns beim Menschen, deren Besprechung ich eigene Beobachtungen zugrunde lege.

Fall 1. Die erste Krankengeschichte handelt von einem bei seinem Tode 49jährigen Hausierer, der in den Jahren 1909 bis 1913 fünfmal in der medizinischen Klinik beobachtet und behandelt wurde. Er hatte mit 19 Jahren eine mit Schmierkuren behandelte Lues und mit 39 Jahren eine ohne Komplikationen verlaufene Pneumonie gehabt. Bei starker körperlicher Anstrengung trat im Dezember 1908 eine vorübergehende linksseitige Lähmung auf, die sich 1908 und 1909 wiederholte. Die in motorischen Sprachstörungen, linksseitiger Sehnervenatrophie, Zwangslachen und ataktischen Störungen im linken Bein bestehenden Residuen dieser wiederholten apoplektiformen Insulte sollen hier im einzelnen nicht erörtert werden. Primäre Erkrankungen der Lunge und Verdauungsorgane wurden in den gleichen Jahren ebensowenig beobachtet, wie die Symptome einer Nephritis, dagegen wiesen die Kreislauforgane schon 1909 eine Blutdrucksteigerung auf (200 : 140 cm H_2O im Liegen). Die Herzdämpfung reicht 10 cm nach links, rechts bis zum rechten Sternalrand. Die Herzaktion war regelmässig 70—80, die Herztöne rein, die zweiten Töne stark akzentuiert. Nach einem Jahre war dieser Befund an den Kreislauforganen insofern etwas geändert, als die rhythmische Pulsfrequenz 90—110 in der Ruhe betrug und der linke Fusspuls schwächer erschien, als der rechte. Im übrigen waren am peripheren Gefässsystem keine deutlichen Zeichen von Arteriosklerose und auch die Aorta erschien bei der Durchleuchtung nicht verändert. Die W.R. war, wie stets, negativ.

Während der Pat. bis dahin die Klinik nur wegen seiner nervösen Leiden aufgesucht hatte, erschien er im Juli 1911 wegen Atemnot. Es fand sich bei ihm neben einer Bronchitis ein ganz unregelmässiger Puls. Die Herzdämpfung reichte jetzt $11^1/_2$ cm nach links, 4 cm nach rechts. Im Orthodiagramm war ein stark vorspringender Aortenbogen sichtbar. Während der Puls dauernd unregelmässig blieb, verschwand die Bronchitis und die Atembeschwerden ohne Digitalisbehandlung in der Ruhe und unter Jod, jedoch wurde der Pat. schon nach 2 Monaten wieder und zwar mit dem

Zeichen absoluter Herzinsuffizienz, hochgradiger Zyanose und dyspnoischer unregelmässig beschleunigter Atmung wieder aufgenommen. Die Herzdämpfung reichte jetzt 5,5 cm nach rechts, 11 cm nach links. Die Herztöne waren rein, wechselnd stark, die

Kurve 1.



Ableitung I und III. 1912.
Vorhofflimmern ↓ mit absolut unregelmässiger Kammertätigkeit.

Kurve 2.



Ableitung I und III. 1913.
Absolut unregelmässige Kammertätigkeit; wechselnde Höhe der einzelnen Ventrikelzacken; Vorhofaktionsströme nicht erkennbar.

Aktion dauernd unregelmässig, „P. i. p." rasche Form, die Frequenz betrug bei der Aufnahme auskultatorisch 150, an der Radialis gezählt 110—120. Der Blutdruck war nicht genau zu bestimmen und betrug systolisch maximal 150. Nach Digalen subkutan ging die Zyanose und Dyspnoe zurück, allmählich verschwand die gleichzeitig vorhandene Bronchitis, die Pulsfrequenz fiel auf 70—80 und liess sich durch

Folia digitalis 0,1 täglich auf einer Frequenz von 60—70 halten; sie blieb aber dauernd unregelmässig und in Pulskurven wurde ein P.i.p. mit Kammervenenpuls wiederholt festgestellt. Dieser blieb bei den in immer kürzeren Intervallen notwendigen Aufnahmen ins Krankenhaus bis zum Tode des Pat. im Juli 1913 bestehen. Es wurden 1912/13 mehrfach Elektrokardiogramme in allen Ableitungen aufgenommen [siehe nebenstehende Kurve 1 (1912) und Kurve 2 (1913)].

Die Ventrikelanteile der Kurven blieben in ihrer Form unverändert, nur wurde die Zacke T. immer kleiner, die Höhe der R-Zacken wechselnd. Die auf die Vorhoferregung zurückzuführenden Ausschläge der Saite waren 1912 in allen Kurven meist deutlich ausgesprochen, an manchen Stellen ziemlich regelmässig, doch zeigte eine genauere Messung, dass sie selbst in drei aufeinanderfolgenden Kammerpausen verschieden hoch und frequent waren. Ausserdem folgten unmittelbar aufeinander Perioden, in denen sie deutlich hervortraten und solche, in denen die Saite fast ruhig stand. In den Kurven von 1913 wurden ausgesprochene Zitterbewegungen der Saite zwischen den einzelnen R-Zacken vermisst; diese selbst waren verschieden gross. Typische Extrasystolen traten selten auf.

Die Stauungserscheinungen an Leber, Milz und Nieren nahmen allmählich zu. Die Diurese wurde im Juni 1913 durch Digitalis und Diuretin nicht mehr gesteigert, dagegen hatte Jodkali eine ganz erhebliche diuretische Wirkung. Der Tod erfolgte im Juli 1913 nach wiederholten Embolien in die Lunge, die Milz und die Nieren.

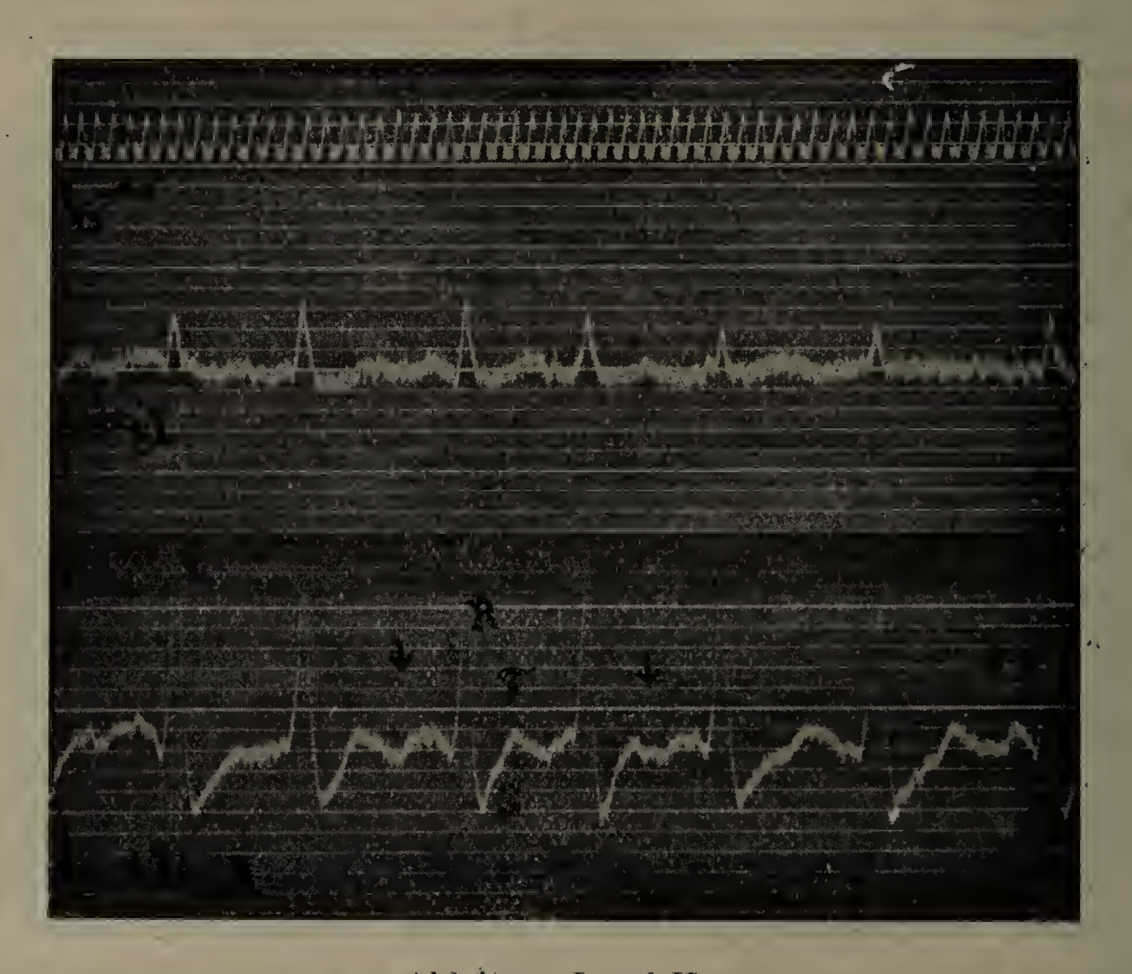
Sektionsbefund: (Prof. J. G. Mönckeberg). Geringe Aortensklerose, hochgradige Atherosklerose der Aortenäste, periphere Mediaverkalkung, geringe Klappensklerose, Atherosklerose der linken Koronararterie. Exzentrische Hypertrophie des ganzen Herzens; Wandthromben im linken Ventrikel, Thrombus im rechten Herzohr; hämorrhagische Infarkte der linken Lunge; Embolus in dem zum linken Unterlappen führenden Lungenarterienast. Embolie mit anschliessender Thrombose der Milzarterie; multiple anämische Infarkte der Milz, multiple Infarkte verschiedenen Alters in beiden Nieren. Stauungsorgane. Thrombose der linken Vena femoralis. Beginnende Gangrän des linken Unterschenkels. Obliteration der rechten Pleurahöhle. Hydrothorax links, konfluierte Bronchopneumonie im rechten Unterlappen, verkalkte Bronchialdrüse rechts, Atrophie und Fibrose des linken Hodens. Oedem der weichen Hirnhäute.

Zusammenfassung: Bei einem 47 jährigen Manne, der seit zwei Jahren Zeichen luetischer Gefässveränderungen, am Herzen aber keinen Klappenfehler hatte, trat Vorhofflimmern mit andauernd unregelmässigem Puls auf. Mit dieser Arrhythmie war zugleich eine subjektiv und objektiv bemerkbare Kreislaufstörung vorhanden. Die rasch zunehmende Dekompensation des vergrösserten Herzens ging nach dem ersten Auftreten der Rhythmusstörung nur unter intensiver klinischer Behandlung zeitweise zurück. Die Prognose musste frühzeitig schlecht erscheinen, als es sich zeigte, dass die Anpassungsfähigkeit des Herzens an die veränderte Schlagfolge sehr gering war. Der Tod erfolgte schon zwei Jahre nach dem Auftreten des P. i. p. im Anschluss an von Herzthromben ausgehende Embolien.

Fall 2. Der zweite Fall betrifft einen 46jährigen Fabrikarbeiter, der vom 19. 9. bis 15. 12. 1913 behandelt wurde. Er hatte mit 12 Jahren eine Lungenentzündung und war dann angeblich bis Mai 1913 gesund. Er ging damals wegen Schmerzen, Engigkeitsgefühl in der Brust und Herzklopfen zum Arzt. Nach vergeblicher medikamentöser Behandlung verlor er in vier Wochen in einem Walderholungsheim ohne weitere Behandlung seine Beschwerden. Nach einem Monat schwerer Arbeit traten sie wieder

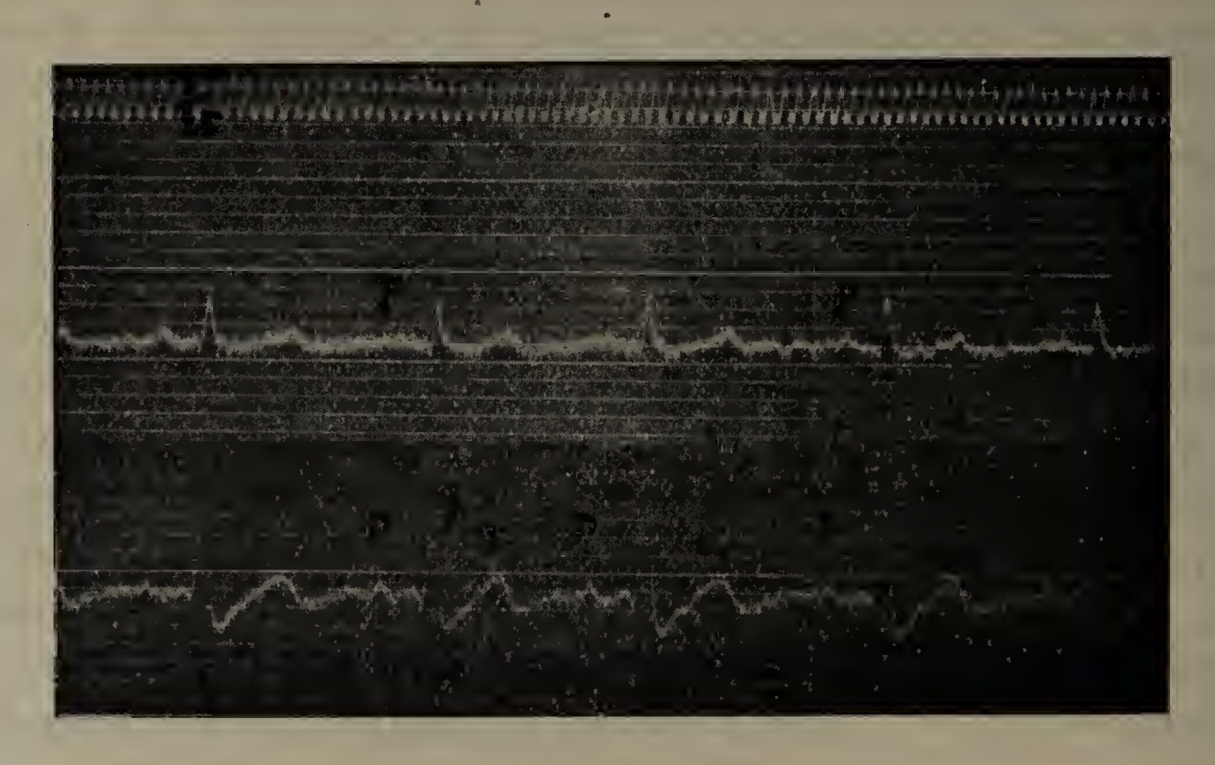
auf. Beim Eintritt in die Klinik klagte er über Gefühl von Engigkeit in der Brust und Schmerzen in der Lendengegend, ausserdem war er sehr aufgeregt und hörte zeitweise Stimmen.

Kurve 3.



Ableitung I und II.
Anfall von Vorhofflimmern mit absolut unregelmässiger Kammertätigkeit (P. i. p.).
(Grössenunterschiede der einzelnen Ventrikelkomplexe.)

Kurve 4.



Ableitung I und II.
Nach dem Anfall normale Schlagfolge von Vorhof und Ventrikel.
(Form der Ventrikelkomplexe entsprechend der im Anfall beobachteten Form.)

Der mittelkräftige Mann hatte gesunde Lungen und Verdauungsorgane. Die Wassermann'sche Reaktion im Blut war positiv. Am Nervensystem waren keine Anzeichen einer metasyphilitischen Erkrankung, nur war die psychische und Reflexerregbarkeit erhöht. Die Schilddrüse war etwas vergrössert, bestimmte Basedower-

scheinungen waren im übrigen nicht vorhanden. Der hebende Herzspitzenstoss war im 6. Interkostalraum zu fühlen. Die Dämpfung reichte $1^1/_2$ cm nach rechts, 13 cm nach links. An der Spitze und an der Aorta hörte man ein deutliches diastolisches Geräusch. Die Herzaktion war regelmässig, auch in der Ruhe etwas beschleunigt, 80—90, der Puls schnellend. Blutdruck 170 : 70, Urin frei von Eiweiss; keine Oedeme und Stauungserscheinungen.

Am 17. 10. zog sich der Patient durch einen zufälligen Sturz eine Infraktion des zweiten Lendenwirbels zu, die dauernde Bettruhe notwendig machte und durch die mit ihr verbundenen Schmerzen den Patienten zunächst von seinen Klagen über Herzbeschwerden ganz ablenkte. Am 26. 10. klagte er morgens über ganz ohne Grund aufgetretenes und ungewöhnliches Herzklopfen. Die Herzaktion war unregelmässig und stark beschleunigt. Bei der graphischen Registrierung zeigte sich ein P. i. p. mit ventrikelsystolischem Venenpuls. Das sogleich aufgenommene Ekg. bestätigte die Diagnose eines P. i. p. im Sinne Hering's.

Kurve 3 zeigt die gleichzeitige Registrierung in Ableitung 1 und 3. Wie häufig bei Hypertrophie des linken Ventrikels und Linkslage des Herzens sind die R-Zacken Sehr gross und die Zacke S deutlich ausgeprägt. Die Zackenhöhe ist, auch wenn der gleiche Grundtypus gewahrt bleibt, verschieden und zwar ist sie kleiner, wenn die Erregung rasch aufeinander folgt. Die Zacke Q und T ist sehr wechselnd ausgeprägt und geformt, meist wenig deutlich. Eine Vorhofzacke findet sich nie an der normalen stelle; dagegen ist eine verschiedene nie regelmässige Saitenunruhe zwischen den R-Zacken vorhanden.

Dieser Anfall von P. i. p. dauerte etwa 12 Stunden, er wurde durch Vagusdruck nicht deutlich beeinflusst und endete unbemerkt. Er verursachte dem Pat. ein lästiges Gefühl von Herzklopfen mit Spannung in der Brust, führte aber nicht zu Dypnoe oder Beschleunigung der Atmung. Die auskultatorisch festgestellte Ventrikelfrequenz entsprach der gleichzeitigen Zahl der Radialpulse. In der nun folgenden Zeit der Beobachtung von zwei Monaten wurde trotz darauf gerichteter Aufmerksamkeit nie wieder eine Pulsunregelmässigkeit bemerkt, auch wenn die Pulsfrequenz des erregbaren Mannes erhöht war. Im Ekg. trat die Vorhofzacke wieder in normaler Entfernung und Gestalt auf. Kurve 4 wurde zwei Tage nach dem Anfall aufgenommen, Form und Grösse von R entspricht dem im Anfall vorhandenen Typus, nur fehlen die Grössenunterschiede. T ist sehr deutlich. Nach einer antiluetischen Behandlung wurde der Pat. entlassen.

Zusammenfassung: Bei einem an luetischer Aorteninsuffizienz und Hypertrophie des linken Ventrikels leidenden Manne trat in der Ruhe und ohne gleichzeitige Erscheinungen einer Kreislaufinsuffizienz ein 12 Stunden dauernder Anfall von Vorhofflimmern auf. Therapie und Prognose richten sich nach dem Grundleiden und speziell am Herzen nach der luetischen Aorteninsuffizienz.

Fall 3. Die 27jährige Frau wurde zum ersten Male am 21. 6. 1913 aufgenommen. Sie stammte aus gesunder Familie, hatte als Kind Diphtherie und war dann bis zu ihrer Verheiratung 1912 gesund. Im November 1912 wurde sie wegen Pyosalpinx operiert und war mehrere Monate krank. Im Juni 1913 erkrankte sie angeblich wieder mit Fieber und Anfällen von Kopfschmerzen, Herzklopfen und Schmerzen im linken Arm.

Die kräftige Frau war bei ihrer Aufnahme fieberfrei. Die Untersuchung des Nervensystems ergab zuerst normale Motilität und Reflexerregbarkeit; keine Veränderungen am Augenhintergrund und an den Augenmuskeln; Hyperalgesie und Parästhesien an der linken Brust und am linken Arm. Die Wassermann'sche Reaktion im Blut war positiv. Die Lumbalpunktion ergab am 19. 8. einen Druck von 170 mm; Eiweiss und Zellgehalt des Liquors nicht vermehrt, Wassermann negativ.

Die Herzdämpfung reichte 10 cm nach links, 4 cm nach rechts; an der Herzspitze ein lautes, blasendes systolisches Geräusch, verstärkter 2. Ton im zweiten Interkostalraum links. Blutdruck 180 : 80, Pulsfrequenz 70 : 80, Urin normaler Befund.

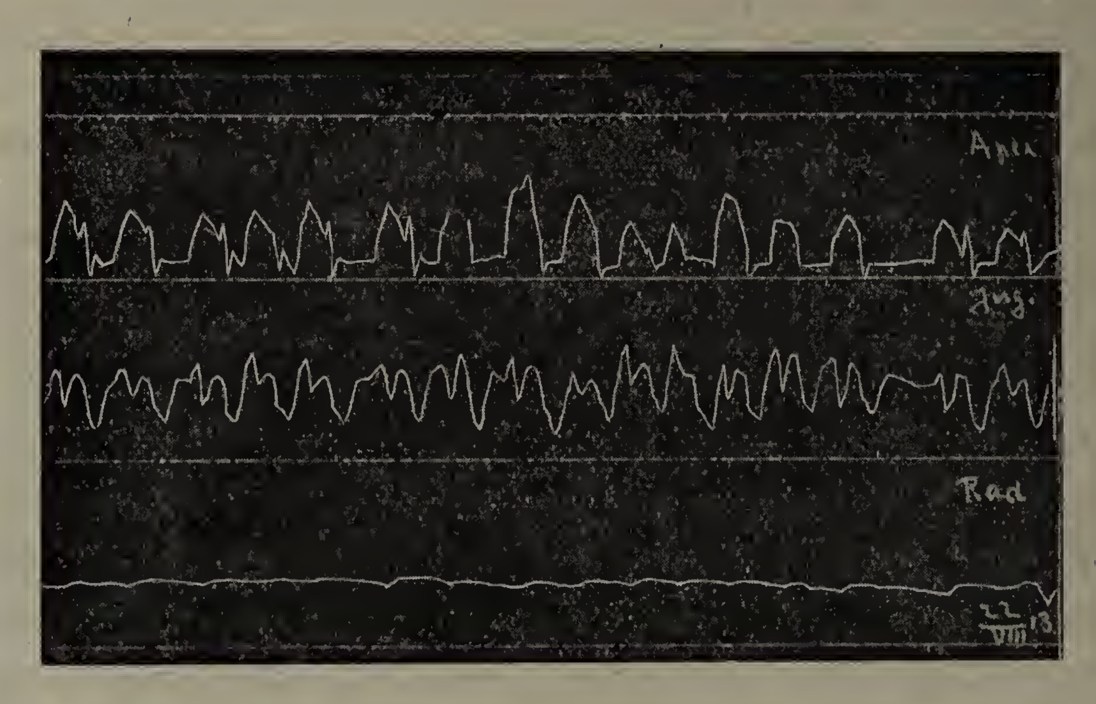
Die Pat. hatte im Krankenhause zuerst Anfälle von Kopfschmerzen und häufigem Erbrechen. Am 27. 6. traten nachts zwei mal zuerst klonische, dann tonische Krämpfe der ganzen Körpermuskulatur unter Bewusstseinsverlust auf; nach den Anfällen Schlaf und Erinnerungsverlust. Diese Anfälle wiederholten sich dann häufiger in der gleichen

Kurve 5.



Ableitung III.
Sinusrhythmus; 1. Extrasystole.

Kurve 6.



Herzspitzenstoss, Venen- und Radialpuls untereinander. Typischer Kammervenenpuls im Anfall von absolut unregelmässiger Kammertätigkeit.

Weise und es wurde Zungenbiss, Babinski und Pupillenstarre im Anfall beobachtet. In der anfallfreien Zeit Kopfschmerzen und bis zu acht mal Erbrechen am Tag; dabei entwickelte sich ein zunehmender Erregungszustand, so dass die Frau wegen Unruhe und Suizidversuchs in eine geschlossene Anstalt verlegt werden musste. Die Herztätigkeit dieser Pat. wechselte sehr häufig sowohl ihre Frequenz wie den Rhythmus. In der anfallfreien Zeit war sie regelmässig oder manchmal durch ventrikuläre Extrasystolen mit kompensatorischer Pause unterbrochen, wie es die Kurve 5 zeigt.

Während der Anfälle und im terminalen Schlaf bestand meistens eine reguläre Tachykardie bis zu 132; wiederholt wurden gehäufte Extrasystolen festgestellt und

einige Male auch ein P.i.p. mit typischem Venenpuls registriert; der Puls war inäqual, aber es bestand kein Pulsdefizit (cf. Kurve 6). Nach den Anfällen trat häufig eine starke Polyurie auf. Kreislaufstörungen waren nicht vorhanden.

Die gleiche Pat. wurde am 26. 10. 1915 mit Typhus wieder aufgenommen. Die Mitralinsuffizienz war unverändert. Die Aktion des Herzens war regelmässig, seine Frequenz betrug zuerst 120 bei einer Temperatur von 40,5. Der Puls ging aber immer mit der Temperatur herunter und lag nach der Entfieberung zwischen 70 und 110. Nach drei fieberfreien Wochen trat ein Rezidiv mit einer Fieberperiode von drei Wochen auf. Während bis dahin epileptische Anfälle ausgeblieben waren, traten sie jetzt an sechs Tagen ein; ihre Dauer war kurz, der Verlauf mit Zungenbiss und terminalem Schlaf typisch; die Pulsfrequenz stieg während der Anfälle auf 136, blieb aber regelmässig. Erst in der Rekonvaleszenz wurden wieder häufig einzelne Extrasystolen beobachtet. Während des ganzen Krankheitsverlaufes waren keinerlei Anzeichen einer Kreislaufsstörung und keine Lungenaffektion vorhanden.

Zusammenfassung: Bei einer 27jährigen Frau mit kompensierter Mitralinsuffizienz traten wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer ziemlich frischen Lues allgemein epileptische Anfälle auf. Während der Puls meistens regelmässig oder nur durch ventrikuläre Extrasystolen gestört war, zeigte er während und im Anschluss an die Anfälle einige Male das Bild des „P. i. p.“, Zirkulationsstörungen waren nicht vorhanden. Nach $2^1/_2$ Jahren machte die Frau einen Typhus und ein Typhusrezidiv durch, ohne dass eine medikamentöse Behandlung der Kreislauforgane notwendig war. Die Frequenz des Pulses entsprach der Temperatur, er wurde erst in der Rekonvaleszenz durch ventrikuläre Extrasystolen zeitweise unregelmässig.

Fall 4. Als letztes Beispiel an dieser Stelle dient mir die Krankengeschichte eines jetzt 74jährigen Mannes. A. Hoffmann hat ihn früher als Vorhoftachyrhythmie mit Beteiligung der Kammern beschrieben (l. c. 19, Fall 2, S. 193). Die Weiterbeobachtung in den letzten Jahren ergab neue und interessante Tatsachen.

Der Patient machte in seiner Jugend fieberhafte phlegmonöse Eiterungen am Arm durch. Nachdem er von seinem 36. Jahre an von asthmatischen Anfällen, an denen er früher litt, verschont blieb, war er sehr gesund und ein starker Raucher. Von einer zu hochgradiger sekundärer Anämie führenden Magenblutung im 60. Jahr erholte er sich so vollständig, dass er bisher ohne Pausen angestrengt körperlich und geistig arbeiten konnte. Es finden sich jetzt bei dem Pat. an den Lungen und Verdauungsorganen keine krankhaften Veränderungen. Auch das Nervensystem ist, abgesehen von arteriosklerotischen Veränderungen, an den Augen und Ohren intakt. Der Urin enthält keine pathologischen Bestandteile. Das Herz ist wenig nach links verbreitert und hat auf der Röntgenplatte die typische Form eines Greisenherzens mit einer Elongation der kaum verbreiterten Aorta. Der 2. Aortenton ist klingend, die peripheren Arterien sind geschlängelt und verhärtet; der Blutdruck beträgt 210:150; Oedeme, Dyspnoe und Zyanose sind nicht vorhanden.

Dieser Patient bekam vor 40 Jahren zum ersten mal nach einer ungewöhnlichen körperlichen Anstrengung einen Anfall von Pulsbeschleunigung, der nach einigen Stunden aufhörte. In den nächsten 20 Jahren wiederholten sich diese Anfälle in unregelmässigen Intervallen von mehreren Monaten; ihre Dauer betrug Stunden bis Tage. Der Pat. lernte selbst zwei Formen zu unterscheiden. Bei der einen war der Puls regelmässig, bei der anderen unregelmässig. Der unregelmässige Puls war mit

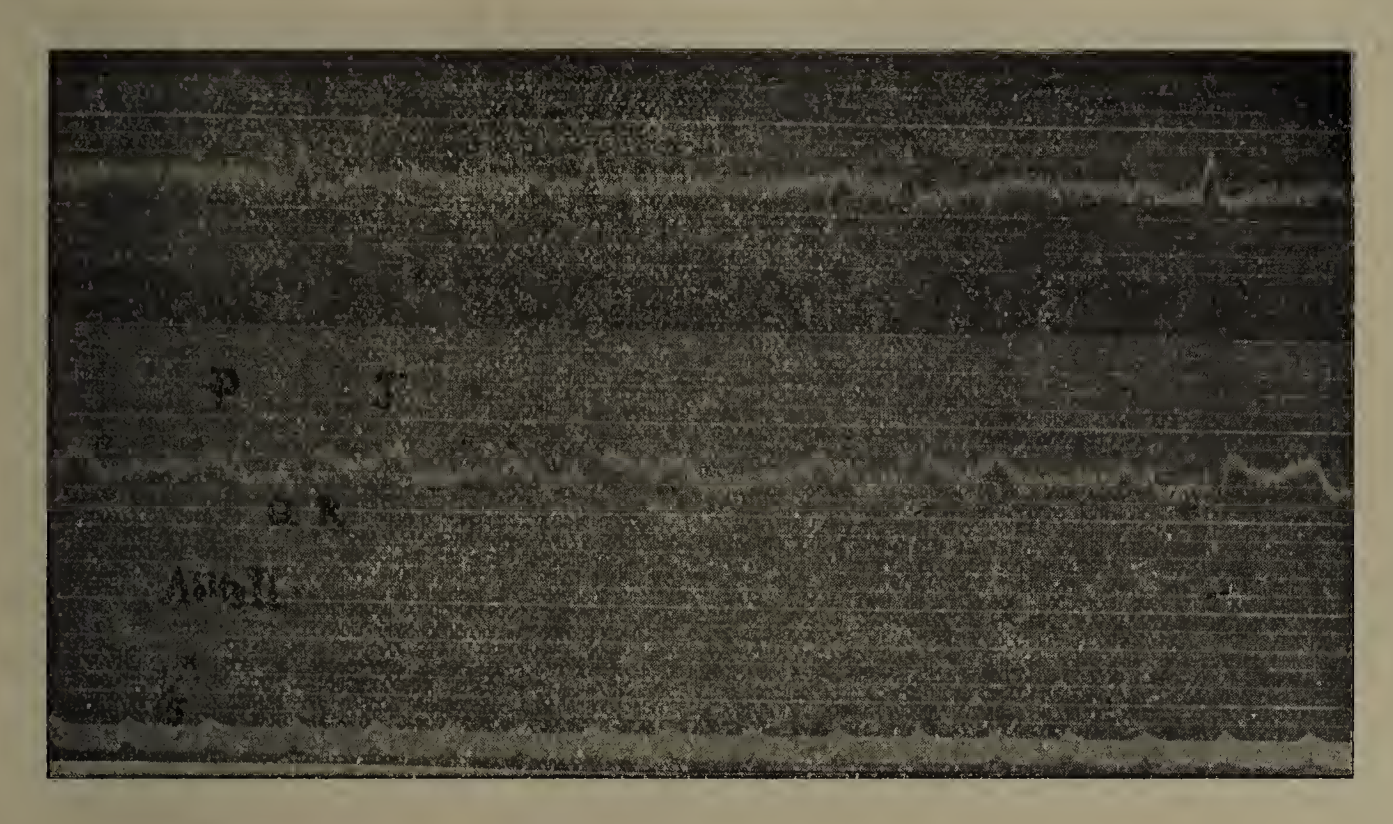
Schmerzen, der regelmässige mit einem unangenehmen Druckgefühl in der Herzgegend verbunden. Häufig, aber nach Angabe des Pat. nicht immer, wurde der anfangs regelmässig beschleunigte Puls im Anfall unregelmässig. Das Ende eines Anfalles war manchmal von einigen heftigen und schmerzhaften Schlägen begleitet, es kann aber auch ungemerkt eintreten. In den folgenden Jahren nahm die Häufigkeit und Dauer der Anfälle zu. Da der Pat. häufig zu Ekg.-Aufnahme in die Klinik kam, zeigte es sich, dass er die zwei Formen von Rhythmusstörung dem Gefühl nach stets richtig unterschied. A. Hoffmann hat bereits normale Kurven, solche aus regelmässig tachyrhythmischen Anfällen und von dem Erfolg des Vagusdrucks veröffentlicht (l. c. 19, Taf. 1). Derartige Kurven wurden inzwischen mehrfach wiederholt. Sie hatten die gleichen Eigentümlichkeiten wie früher (Kurven 7 und 8).

Kurve 9 zeigt dagegen eine vorher bei dem Pat. noch nicht aufgenommene Form, nämlich einen P. i. p. mit Vorhofflimmern, und vollständiger Unregelmässigkeit der Kammerschläge. Die Form der Ventrikelkomplexe des Ekg. ist in allen 3 Ableitungen die gleiche, sowohl während des normalen Rhythmus wie während der Vorhoftachyrhythmie und des Vorhofflimmerns. Ventrikuläre Extrasystolen wurden bisher nicht registriert. Während des normalen Rhythmus ist die Vorhofzacke P in Ableitung 2 u. 3 am grössten und immer gespalten. Die Vorhofaktionsströme rufen bei der Tachyrhythmie einen ausgesprochenen spitzen Gipfel hervor, der besonders deutlich wird, wenn während des Vagusdrucks die sonst mit ihm kombinierten Ventrikelkomplexe fortfallen. Beim Vorhofflimmern ist das Saitenbild unregelmässig, die Vorhofsaktionsströme undeutlich.

Während das Herz in normalem Rhythmus schlägt, reagiert es auf tiefe Inspiration mit Beschleunigung, auf Expiration mit Verlangsamung. Diese Atemreaktion fehlt während der Vorhoftachyrhythmie und ist während des Vorhofflimmerns nicht festzustellen. 10 Kniebeugen riefen eine Beschleunigung bei normalem Rhythmus und während des Vorhofflimmerns hervor. Die tachyrhythmisch schlagenden Vorhöfe werden durch körperliche Anstrengung nicht beeinflusst. Während dieses Zustandes trat aber einmal bei einer Ekg.-Untersuchung auch eine Beschleunigung der Kammerschläge nicht ein. Der nur in dem letzteren Zustand ausgeführte Vagusdruck hat einen erheblichen Ausfall von Ventrikelsystolen zur Folge, während die Vorhöfe in ihrer Frequenz unbeeinflusst bleiben. Der Pat. reagiert sehr stark auf Digitalispräparate (Fol. digitalis, Digifolin, Strophanthin). Sie rufen bei ihm stets, gleichgültig welcher Rhythmus am Herzen gerade besteht, schon in Mengen von 0,2—0,3 in 2 Tagen Schwindel hervor. Vorhoftachyrhythmie und auch normaler Rhythmus wurde mehrfach nach geringen Digitalismengen in P. i. p. verwandelt. Dieser selbst wurde dann durch Digitalis verlangsamt. Normaler Rhythmus trat erst nach Aussetzen der Digitalisbehandlung wieder auf. Der Pat. selbst glaubt, dass Jod und Diuretin den Uebergang zu normaler Schlagfolge begünstigen.

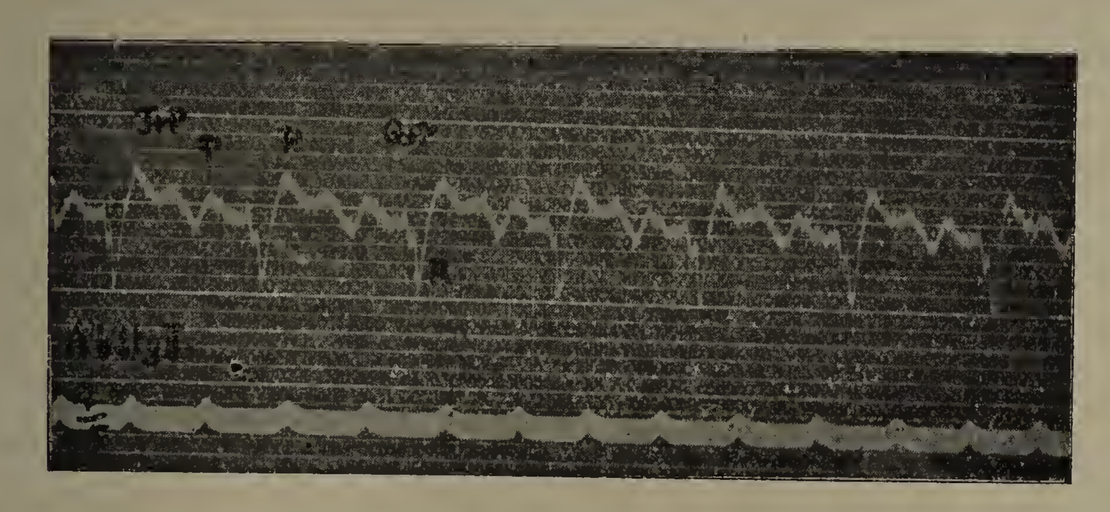
Am 16. 7. 14. endete nach einer Dauer von 2 Monaten ein Anfall von P. i. p. 12 Stunden nach dem Einsetzen des normalen Rhythmus bekam der Pat. nach verschiedenen Aufregungen und unter dem Einfluss grösserer Hitze zum ersten Mal Erscheinungen einer Kreislaufinsuffizienz. Die Atmung wurde stark beschleunigt und unregelmässig, das Gesicht gedunsen und zyanotisch. Es trat Vernichtungsgefühl und Schweissausbruch ein. Diese Erscheinungen gingen nach einer Morphiuminjektion und 1,5 Diuretin in 2 Stunden zurück, doch blieb für 2 Tage noch eine Beschleunigung der Atmung (30) bestehen. Auffallend war es, dass der Puls während dieser ganzen Zeit vollständig regelmässig, 72—80, war und Atemreaktion zeigte, aus der auf einen normalen Rhythmus geschlossen werden kann. Im Urin trat eine leichte Opaleszenz, sonst keine pathologischen Bestandteile auf. Nachdem der Pat. in weiteren 2 Tagen 0,4 g Digifolin genommen hatte, trat wieder ein P. i. p. auf. Gleichzeitig besserte sich subjektives Befinden und die Leistungsfähigkeit des Mannes so sehr, dass

Kurve 7.



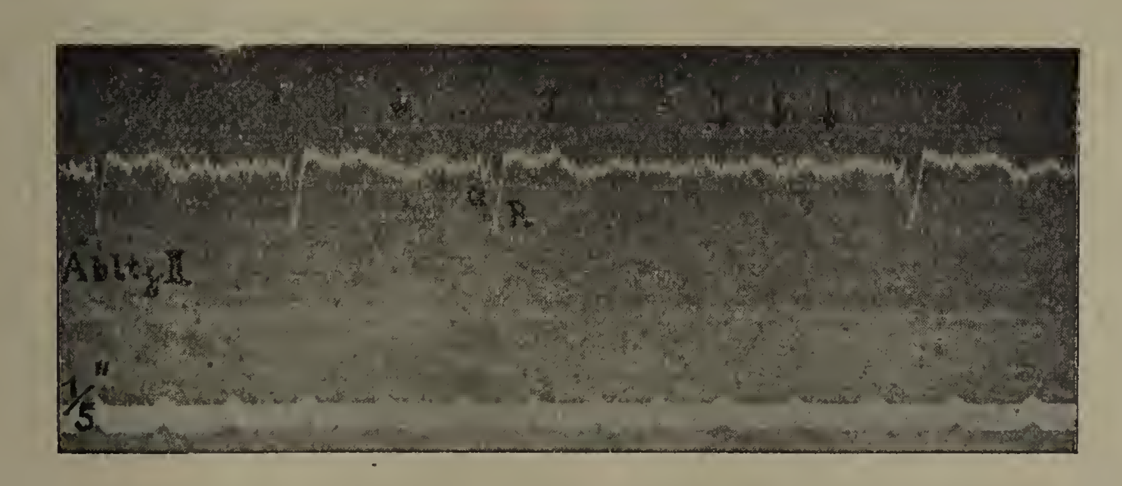
Ableitung I und II.
Sinusrhythmus; regelmässige Schlagfolge von Vorhöfen und Ventrikeln.
(In Ableitung II gespaltene Vorhofzacke.)

Kurve 8.



Ableitung II.
Vorhoftachyrhythmie mit regelmässiger Kammerbeschleunigung; grosse Ausschläge der Vorhofaktionsströme z. T. kombiniert mit Zacken des Ventrikelkomplexes.

Kurve 9.



Ableitung II.
Vorhofflimmern mit ganz unregelmässiger Kammertätigkeit; wechselnde Grösse und Form der Vorhofaktionsströme.

er seine gewohnte Beschäftigung wieder aufnahm. Nach etwa 3 Wochen war der Puls wieder regelmässig und inzwischen (1919) wurde noch mehrfach ein Wechsel der beschriebenen Pulsformen bei gutem Allgemeinbefinden beobachtet.

Zusammenfassung: Ein 74 jähriger Mann leidet seit 40 Jahren zeitweise an regelmässigen und unregelmässigen Pulsbeschleunigungen. Er blieb auch während der Anfälle bis jetzt arbeitsfähig. Nur einmal traten Allgemeinerscheinungen einer „Herzschwäche“ bei regelmässigem Puls auf, nachdem eine Periode unregelmässiger Pulsbeschleunigung von mehreren Monaten vorhergegangen war. Es handelt sich nach der Ekg.-Untersuchung um Anfälle von Vorhofflimmern, von P. i. p. im Sinne Hering's, und von Vorhoftachyrhythmie; aus der sehr verschiedenen Form der Vorhofaktionsströme während des normalen Rhythmus und während der Tachyrhythmie kann in diesem Fall gezeigt werden, dass die Reizbildung in beiden Zuständen an verschiedenen Stellen stattfindet. Obwohl der Kreislauf Jahrzehnte lang und auch jetzt nicht wesentlich beeinträchtigt ist, wurde in den letzten Jahren mehrfach Digitalis und Strophantin verwandt, um den beschleunigten Puls zu verlangsamen; ein normaler Rhythmus trat erst nach Aussetzen der Digitalisbehandlung wieder ein. Digitalis konnte aber auch dann eine Verbesserung des Kreislaufes bewirken, wenn gleichzeitig ein vorher rhythmischer Puls in P. i. p. verwandelt wurde.

Die geschilderten Fälle sind geeignet, einige für die klinische Einschätzung der im Vorhofflimmern bestehenden Arrhythmie wichtige Tatsachen zu belegen. Es geht zunächst aus ihnen hervor, dass sie kein einheitliches Krankheitsbild charakterisiert. Sie kann als Teilerscheinung ganz verschiedenartiger, auch den übrigen Organismus befallender krankhafter Prozesse, z. B. im Zusammenhang mit luetischen, rheumatischen, thyreotoxischen und arteriosklerotischen Veränderungen auftreten. Die Herzen selbst, die von der Rhythmusstörung befallen werden, sind häufig durch einen Klappenfehler und seine Folgen verändert (Mitralfehler), nach dessen Genese unter Umständen entzündliche oder degenerative Prozesse auch im Myo- und Perikard angenommen werden können. Es ist aber auch möglich, dass der Klappenapparat, die Form, Lage und Grösse der infolge von Vorhofflimmern ganz unregelmässig schlagenden Herzen für die klinische Untersuchung ohne weitere charakteristische Besonderheiten ist. Der Verschiedenartigkeit der klinischen Bilder entspricht das vielseitige Ergebnis der zur Aufklärung des sogenannten P. i. p. ausgeführten und zusammengestellen pathologisch-anatomischen Untersuchungen (67—79). Es fanden sich hierbei einerseits hochgradige Erkrankungen des Peri-, Myo- und Endokards, sowie der Herzklappen- und Gefässe, welche geeignet sind, die Leistungsfähigkeit des Herzens in der schwersten Weise herabzusetzen, aber deshalb scheinbar die Erkennung der gesuchten Grundlage der

Rhythmusstörung erschweren, weil sie für sich allein auch mit einem normalen Rhythmus vereinbar sind und sich nicht auf die Vorhöfe beschränken. Andererseits waren aber auch derartige Erkrankungen des nicht spezifischen Gewebes nicht regelmässig vorhanden. Die Anordnung und der Grad der vorwiegend sklerotischen und atrophischen Prozesse in den einzelnen Abschnitten des für den Herzrhythmus wesentlichen spezifischen Gewebes war verschiedenartig. Der am häufigsten, aber nicht immer, anatomisch erkrankt befundene Sinusknoten war in einigen Fällen vollständig zerstört, während er in anderen, ebenso wie das Ueberleitungsbündel nur partiell geschädigt war. Relativ am seltensten fanden sich direkte mikroskopische Veränderungen in den einzelnen Abschnitten des A.-V.-Knotens, der aber in seiner Form und Anordnung durch Veränderungen des Klappenringes und durch Vorhofdilatation manchmal beeinträchtigt erschien. Bei der Unsicherheit, die über den Ort und die Art der Reizbildung bei Vorhofflimmern besteht, muss hier noch hervorgehoben werden, dass sich in der übrigen Vorhofswand nicht selten myokarditische Prozesse vorfanden; aber sie bildeten ebenso wenig einen konstanten Befund wie die anatomischen Veränderungen der bekannten Teile des spezifischen Gewebes. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen führen also in der Hinsicht zu demselben Resultat wie die klinische Beobachtung, dass es für den sogen. P. i. p. keine einheitliche anatomische Grundlage in Form einer einzelnen Herdläsion gibt. Sicher beschränkte sich die Rhythmusstörung der als „P. i. p." untersuchten Fälle nicht immer auf reines Vorhofflimmern. Sie bestärken allerdings den Eindruck, dass er sich häufig bei schwererkrankten Herzen einzustellen pflegt. Hierbei muss aber berücksichtigt werden, dass das anatomische Untersuchungsmaterial naturgemäss deshalb etwas einseitig ist, weil selten an interkurrenten Erkrankungen gestorbene Fälle untersucht werden können, von denen bekannt ist, dass bei ihnen die gleiche Rhythmusstörung des Herzens nur vorübergehend oder erst seit kurzem bestanden hat. Der Umstand, dass Vorhofflimmern im Tierexperiment allein durch Nervenreize hervorgerufen werden kann, spricht deutlicher als die anatomischen Untersuchungen dafür, dass es als isolierte und vorübergehende Funktionstörung muskelkräftiger und leistungsfähiger Herzen vorkommen kann. Auch für den vorher geschilderten Fall 3, in dem Vorhofflimmern mit ganz unregelmässigem Puls im Anschluss an epileptiforme Anfälle auftrat, ist es nach dem weiteren Verlauf wahrscheinlich, dass für die Auslösung dieser Rhythmusstörung nervöse Einflüsse wesentlicher gewesen sind als das Vorhandensein eines gut kompensierten Mitralfehlers. Das Vorhofflimmern kann als Symptom der „Herzschwäche" allerdings bezeichnet werden, falls man sie nicht nur als gegeben ansieht, wenn auch eine Abnahme der Kontraktionskraft des Herzens — im besonderen der Ventrikel — vorliegt, sondern schon wenn andere einzelne seiner Funktionen — Reizbildung, Ueberleitung usw. — eine Schwächung erfahren haben. In diesem

Sinne Hering's (46) muss Vorhofflimmern als ein Symptom der Herzschwäche ebenso angesehen werden, wie subjektive kardiogene Empfindungen, Vorhof-, Kammersystolenausfall und jede andere Rhythmusstörung; der Begriff der „Herzschwäche" wird aber nicht von allen Klinikern so weit gefasst. Mit einer Insuffizienz der Kammern und des Kreislaufs braucht aber jedenfalls das Vorhofflimmern nicht notwendig verbunden zu sein, obgleich es beides ungünstig beeinflusst. Experimentelle Untersuchungen von Lewis (33) haben gezeigt, dass es schon am gesunden Tierherzen eine verschiedene Wirkung auf den venösen und arteriellen Blutdruck haben kann, der wesentlich durch den Grad der gleichzeitigen Beschleunigung der Ventrikelkontraktionen bestimmt wird. Im allgemeinen sinkt das Schlagvolumen und der arterielle Druck, während der venöse steigt. Das Herzvolumen nimmt meist zunächst ab, um erst zu wachsen wenn durch die Versuchsbedingungen und die Rhythmusstörung die Ernährung des Herzmuskels und der periphere Kreislauf geschädigt ist. Auch bei der klinischen Untersuchung kann der gleichgerichtete Einfluss der Arrhythmie im Sinken des systolischen, Steigen des diastolischen Blutdruckes zum Ausdruck kommen und im einzelnen Falle unter Umständen nachgewiesen werden (siehe Fall 1). Ich führe hierfür noch zwei Beispiele an:

Fall W., 59jähriger Mann, Aufnahme wegen Ischias, niemals Herzbeschwerden, starke Sklerose der peripheren Arterien. Herztöne rein, Aktion regelmässig 80, Urin kein Eiweiss, kein Zucker, Kreislauf nicht gestört, Blutdruck während des normalen Rhythmus 190 : 110 und 180 : 110. Der Pat. erhielt nur 1 g Aspirin und Lichtkasten; zweimal wurde bei ihm ohne subjektive Beschwerden ein kurdauernder Anfall von absolut unregelmässigem Puls festgestellt, Frequenz 130—140, kein Pulsdefizit. Arterien- und Venenpulskurven: positiver Venenpuls und absolute Unregelmässigkeit. In diesem Zustande war der Puls sehr inäqual; das Druckmaximum, welches nur von einzelnen Pulswellen überwunden wurde, war im Anfall nur 150. Nach den Anfällen wurde wieder der frühere systolische Blutdruck von 180—190 festgestellt.

Fall P. Erste Aufnahme 6. 10. 13. wegen Ischias, ausserdem Fettsucht und periphere Arteriosklerose, Urinbefund normal. Gewicht 94,2 kg. Herz nicht vergrössert, Töne rein, Aktion regelmässig 80—90, Blutdruck 200 : 110. Nach 2 Jahren wurde der Pat. mit hochgradigen Oedemen aufgenommen. Am Herzen bestand anfangs eine regelmässige Tachykardie. Nach den Pulskurven zunächst wahrscheinlich atrioventrikuläre Tachykardie. Strophanthin intravenös und Digitlais hatte erst in grösseren Mengen einen merkbaren Einfluss auf die Herztätigkeit, die vollständig unregelmässig wurde und nach dem nur in diesem Zustande aufgenommenen Ekg. die Charakteristika des Hering'schen P. i. p. zeigte. Der Blutdruck betrug anfangs während der regelmässigen Tachykardie maximal 150, minimal 135. Nachdem die vollständige Unregelmässigkeit des Pulses, aber gleichzeitig unter Digitalis und Diuretin eine Verlangsamung der Herztätigkeit und Entleerung der Oedeme stattgefunden hatte, stieg der Blutdruck bis zu einem systolischen Maximum von 180 cm H_2O, diastolisch etwa 120.

Allgemein gültige Werte lassen sich auch in weiten Grenzen für die Beeinflussung des Blutdruckes durch die Rhythmusstörung nicht angeben. Seine Höhe ist von dem Verhalten des Klappenapparates, der Zahl der Ventrikelkontraktionen und dem Zustand des Herzmuskels, der Gefässe

und der Nieren, nicht weniger abhängig, als von der Besonderheit des Herzmechanismus. So konnte in einer grösseren Zahl von Fällen der systolische Druck zwischen 250 und 130 H_2O schwanken. Dabei sind nur solche Messungen berücksichtigt, die bei so gleichmässigem Puls ausgeführt wurden, dass ein systolisches Maximum überhaupt mit einigem Recht angegeben werden kann. Es ist ja aber auch für viele Fälle die Ungleichmässigkeit der Pulswellen nicht weniger charakteristisch als ihre Unregelmässigkeit. Für diese Zustände scheint die Methode von James und Hart (82) zweckmässig, um vergleichbare Werte für einen mittleren systolischen Blutdruck zu berechnen.

James und Hart stufen den Druck in der Blutdruckmanschette von 10 zu 10 mm ab und zählen die jeden Druck gerade überwindenden Pulswellen. Sie multiplizieren dann jeden Manschettendruck mit dem Zuwachs an ihn eben noch überwindenden Pulsen und dividieren die Gesamtsumme der so erhaltenen Produkte mit der Zahl der Ventrikelkontraktion in einer Minute.

Ebenso wichtig wie der Unterschied zwischen den Blutdruckhöhen während des normalen Rhythmus und Vorhofflimmern beim gleichen Patienten, sowie die Differenz zwischen verschiedenen Fällen, ist die Feststellung eines möglichen Wechsels der Blutdruckhöhe bei dem gleichen Fall zu verschiedenen Zeiten. Denn auch diese Möglichkeit zeigt, dass die Art der Rhythmusstörung den Zustand des Kreislaufes nicht allein bestimmt, und gibt ein gewisses Maass für die Veränderung des Zustandes und die Wirkung therapeutischer Versuche. Die umstehenden Kurven 10 und 11 enthalten die wesentlichsten Angaben über zwei Fälle von Vorhofflimmern, in denen eine schwere Kreislaufinsuffizienz unter der Behandlung in wenigen Tagen zurückging, obwohl die pathologische Schlagfolge bestehen blieb.

In den Kurven ist ausser der Wasseraufnahme und -Ausscheidung, dem Blutdruckwert nach James und Hart, auch die Anzahl der Ventrikelsystolen neben der Zahl der gleichzeitig fühlbaren Radialpulse mit verzeichnet. Die Differenz zwischen diesen beiden letzten Grössen, das Pulsdefizit, gibt die Summe der „frustranen Kontraktionen“ in einer Minute an, wobei unter frustranen Kontraktionen alle Ventrikelsystolen zu verstehen sind, die nicht zu einem fühlbaren Radialpuls geführt haben. Sie stellen gewissermassen das Maximum der Ungleichmässigkeit der einzelnen Pulswellen dar, die fast in jedem Fall von Vorhofflimmern in verschiedenem Grade festzustellen ist. An ihrem Zustandekommen sind verschiedene innerhalb und ausserhalb des Herzens liegende Faktoren beteiligt. Am wesentlichsten ist die verschiedene Länge der diastolischen Pausen, über deren Einfluss man aus dem Radialpuls allein kein zutreffendes Urteil gewinnt, da er oft gerade dann lange Intermissionen zeigt, wenn bei erheblicher Kammerbeschleunigung nicht jede Systole eine fühlbare Pulswelle hervorruft. Es galt lange als feststehend, dass die Ungleichmässigkeit der Pulswellen und das Frustranbleiben einzelner

Fall M., 41jähriger Mann.
Herzinsuffizienz; Vorhofflimmern mit dauernd unregelmässigem Puls; grosses Pulsdefizit. Digitalisbehandlung.

Fall Sch., 38jähriger Mann.
Mitralstenose, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern mit absoluter Unregelmässigkeit des Pulses, grosses Pulsdefizit. Digitalisbehandlung.

Kammerkontraktionen nicht abhängig von der Pausenlänge sei. Auch Wenckebach hat dies früher angenommen. Neuerdings hat er seine Ansicht im Anschluss an eine Untersuchung von Korteweg geändert (83). Die Pausenlänge ist gerade beim Flimmern der Vorhöfe deshalb wichtig, weil hierbei ihre normale Systole fehlt; damit fällt eine Kraft weg, welche für die Füllung der Ventrikel besonders dann wesentlich ist, wenn ihre Kontraktionen rasch aufeinander folgen. Aber nicht nur die Füllung der Ventrikel wechselt mit der Länge der vorhergehenden diastolischen Pause in unbekanntem Masse, sondern auch die zu Beginn jeder Ventriksystole vorhandene Belastung; ausserdem ist der Widerstand, gegen den die Kammern zu arbeiten haben, verschieden. Alle diese mit der Pausenlänge zusammenhängenden Umstände sind mitbestimmend für die Füllung und Spannung der peripheren Pulse. Der Grad ihres Einflusses hängt auch von dem Zustand des Klappenapparates ab. Besonders bei Mitralstenosen findet man ein hohes Pulsdefizit auch in noch besserungsfähigen Fällen; die günstige Wirkung der durch Ruhe und Digitalis verlangsamten Schlagfolge findet in der Abnahme des Pulsdefizits einen der Besserung des Gesamtzustandes entsprechenden Ausdruck (s. Abb. 10 u. 11). In Pulskurven sah ich wiederholt auch einen Ausfall oder Kleinerwerden der Radialpulse während des Inspiriums, solange die Kammeraktion sehr beschleunigt war (dynamischer Pulsus paradoxus), während nach der Verlangsamung durch Digitalis im gleichen Fall auch forcierte Atmung die Füllung des peripheren Pulses nicht mehr beeinträchtigte. Da bei Bestehen der Kreislaufinsuffizienz die Atmung beschleunigt und die günstige Exspirationszeit verkürzt ist, so ergibt sich schon hieraus, dass auch der Anteil extrakardialer Umstände an der Entstehung des Pulsdefizits recht wesentlich sein kann und dass Beruhigung der Atmung den Kreislauf verbessern kann. Im Ekg. kann man es dem einzelnen Ventrikelkomplex nicht ansehen, ob die zugehörige Systole frustran war oder nicht. Der Erregungsablauf der frustranen Kontraktionen kann den Typus der ventrikulären Extrasystole zeigen, aber auch die gewöhnliche Form haben. Das höchste Pulsdefizit von etwa 140 bei einer Kammeraktion von etwa 200 sah ich in einem Fall mit gewöhnlichem Erregungsablauf. Ein Pulsdefizit durch Extrasystolen kommt nicht nur beim Vorhofflimmern, sondern auch bei einer normalen Vorhofaktion zustande. Wenn aber auch nicht anzunehmen ist, dass jedem Ausfall einer Pulswelle beim Vorhofflimmern eine besondere pathologische Kontraktionsform der Ventrikel und eine primäre Störung ihrer Kontraktilität zugrunde liegen muss, so gibt doch nicht nur das Experiment und die Ueberlegung Anhaltspunkte dafür, dass der unzweckmässige Herzmechanismus während des Vorhofflimmerns zu einer Erschöpfung des ganzen schlechter ernährten Herzmuskels führt und die klinischen Allgemeinerscheinungen der Herzinsuffizienz zur Folge haben kann. In dieser Hinsicht ist Fall 4 von Interesse, in dem es während eines längeren Anfalles von

Vorhofflimmern zu einer derartigen Erschöpfung kam, dass unter ungünstigen äusseren Bedingungen ein Zustand von akuter Herzschwäche und Stauung auch dann noch auftreten konnte, als der Herzrhythmus bereits wieder normal geworden war; diese Erschöpfung war aber vorübergehend und konnte unter der Einwirkung von Digitalis ausgeglichen werden, obwohl gleichzeitig wieder Vorhofflimmern und ein ganz unregelmässiger Puls auftrat. Auch der rapide Krankheitsverlauf und endliche Tod des ersten Patienten lässt sich in einen näheren Zusammenhang mit der Rhythmusstörung bringen, während das kurze Auftreten in den Fällen 2, 3, 5 und jahrzehntelang bei dem Fall 4 ohne auffallende Folgen blieb.

Die Indikation zu einer einheitlichen Therapie ist hiernach durch die einmalige Feststellung des infolge Vorhofflimmerns unregelmässigen Pulses nicht gegeben; denn er kann ebenso verschiedenwertig sein, wie der rhythmische Puls. Sie ist vielmehr wesentlich von dem übrigen Zustand des Herzens, des Kreislaufes und den begleitenden Krankheitserscheinungen abhängig. Die Therapie kann zwischen einfacher Ruhe, Diät und verschiedener medikamentöser Behandlung schwanken und ihr Ziel sowohl hauptsächlich in der Beseitigung der Rhythmusstörung wie in der Beeinflussung ihrer Folgen sehen. Hierbei sind Theobrominpräparate (Diuretin, Theazylon) von grossem Nutzen; vor allem aber können Digitalispräparate bei insuffizienten Herzen eine volle Wirkung auch dann haben, wenn sie die Rhythmusstörung selbst in den Fällen nicht zum Verschwinden bringen, in denen sie scheinbar spontan mit einer normalen Schlagfolge abwechselt (cf. Fall 4). Nach Wenckebach soll dieser Wechsel unter Umständen durch Chinin begünstigt werden; ich konnte diese Erfahrung noch nicht machen. Bei der nicht seltenen Kombination von Basedow und Kropfherz mit Vorhofflimmern sahen A. Hoffmann (19), D. Gerhardt (91) und Fr. Müller (86) sogar eine chirurgische Behandlung zur Heilung von der Rhythmusstörung führen. Die Prognose kann sich dementsprechend auch nicht in erster Linie nach der Rhythmusstörung richten. Vergleicht man über mehrere Jahre verfolgte Krankheitsgeschichten miteinander, so ergibt sich, dass das Schicksal der Patienten nicht so sehr nach der gemeinsamen Rhythmusstörung zu bestimmen ist. Bessere Richtlinien ergibt der übrige Befund am Herzen selbst und das Verhalten des peripheren Kreislaufes. Am ungünstigsten ist es, wenn Vorhofflimmern solche Herzen befällt, deren Ventrikel infolge schwerer Klappenfehler oder Myokarderkrankungen schon bei normalem Rhythmus zur Dekompensation bestimmt sind, wie dies am häufigsten bei in der Jugend durch Gelenkrheumatismus entstandenen Mitralfehlern der Fall ist. Aber der Fall 3, bei dem Vorhofflimmern im Anschluss an zentrale nervöse Störungen zeitweilig auftrat, zeigt, dass sein Auftreten selbst bei Mitralfehlern nicht eindeutig ist und auch hier nicht etwa den Beginn oder die Folge der Dekompensation anzuzeigen

braucht. Der Umstand, dass während des Vorhofflimmerns wiederholt ein plötzlicher Herztod beobachtet wurde, macht die Prognose unsicher. Rothberger und Winterberg wiesen darauf hin, dass in diesen Fällen Kammerflimmern dem Herzstillstand vorangehen könne, und namentlich Hering hat in wiederholten Ausführungen angenommen, dass Vorhofflimmern das Eintreten von tödlichem Kammerflimmern begünstige. Ich sah in zwei Fällen von Vorhofflimmern den Tod ganz unerwartet und innerhalb einiger Sekunden eintreten, ohne dass der Nachweis von Kammerflimmern möglich war. Beide Patienten hatten zur Zeit des Todes anfangs vorhandene Oedeme und Stauungserscheinungen unter Digitalis verloren; sie hatten aber beide auf Digitalis zeitweise mit gekoppelten, ventrikulären Extrasystolen reagiert. Dies ist im Hinblick auf den möglichen Zusammenhang zwischen plötzlichem Herztod und Kammerflimmern wohl nicht ohne Bedeutung, da es eine erhöhte Tätigkeit der im Ventrikel gelegenen Zentren anzeigt, was nach Edens (108) eine schlechte Prognose bedeutet. Es muss aber hervorgehoben werden, dass der Nachweis von Kammerflimmern beim plötzlichen Herztod des Menschen nie erbracht worden ist und dass Kammerflimmern nicht unbedingt tödlich sein muss. In dem einzigen Fall, in dem von Hoffmann (22) Kammerflimmern beim lebenden Menschen registriert wurde, trat Herzstillstand und Tod nicht ein, sondern das Herz kehrte zum normalen Rhythmus zurück. Vor allem wird der plötzliche Herztod bei Koronarsklerose auch nach normalem Rhythmus beobachtet, so dass also jedenfalls das Vorhofflimmern keine notwendige Vorbedingung seiner Genese ist.

Nicht weniger wichtig als die Möglichkeit des plötzlichen Herztodes ist es aber für die klinische Bewertung des Vorhofflimmerns, dass es einerseits je nach dem Zustande des Herzens jahrelang mit ausreichender körperlicher Leistungsfähigkeit verbunden sein kann und dass es andererseits auch wieder einer normalen Schlagfolge des ganzen Herzens Platz macht, wie in den Fällen 2, 4 und 6 gezeigt wurde. Hering beobachtete schon frühzeitig dasselbe, ohne den Namen P. i. perpetuus vorläufig aufgeben zu wollen; neuerdings führt er, um ihn zu begründen, an, dass ihm kein Fall bekannt sei, „der, nachdem er einige Male vorübergehend P. i. p. zeigte, später ihn nicht dauernd gezeigt hätte, vorausgesetzt, dass er nicht zuvor stürbe." Inzwischen wurden zahlreiche Einzelfälle von vorübergehendem Vorhofflimmern vielleicht gerade deshalb beschrieben, weil sie in Gegensatz zu den Vorstellungen stehen, die der Name Pulsus irreg. perpetuus erweckte. Fahrenkamp (89) meint, dass dies anfallsweise Auftreten der Arrhythmia perpetua doch nicht so häufig sei, als es aus der Literatur erscheint, und berechnet selbst an seinem Material eine Häufigkeit von 3,5 pCt. Diese Zahl dürfte zu niedrig sein, weil gerade die vorübergehenden leichten Störungen nur ausnahmsweise sicher festgestellt werden. Aber auch in den Fällen von Vorhofflimmern, in denen bis zum Tode eine Arrhythmie des Pulses

bestehen bleibt, braucht sie nicht zu allen Zeiten in derselben Weise zustande zu kommen und auf das Vorhofflimmern zurückzuführen zu sein. Hering fand schon in den beiden ersten von ihm elektrokardiographisch untersuchten Fällen ausser der jetzt mit dem Vorhofflimmern in Beziehung gebrachten Arrhythmie der Kammerschläge ventrikuläre Extrasystolen. Die Untersuchungen von Hoffmann, Lewis u. a. an einem grossen Material haben gezeigt, dass ventrikuläre Extrasystolen während des Vorhofflimmerns beim Menschen sehr häufig sind (30 bis 40 pCt.). Sie können sich im einzelnen Fall zu manchen Zeiten so häufen, dass sie die Kammertätigkeit vollständig beherrschen und den verschieden gedeuteten Einfluss der von den flimmernden Vorhöfen ausgehenden Reize auf die Ventrikel ausschliessen. Auch auf vom Tawaraknoten aus ausgehende Erregungen zurückgeführte regelmässige Kammerbeschleunigungen können während des Vorhofflimmerns den gewöhnlichen Erregungsablauf für kürzere oder längere Zeit unterbrechen. Ferner wurde beobachtet, dass im Verlauf des Vorhofflimmerns anatomische Läsionen des His'schen Bündels eine Dissoziation hervorriefen; Reizleitungsstörungen innerhalb der Kammern sind wahrscheinlich. Endlich fand sich nicht selten beim gleichen Fall abwechselnd mit dem Flimmern der Vorhöfe eine regelmässige Tachysystolie der Vorhöfe (cf. Fall 4). Alle diese komplizierten, aber bei ausreichender Beobachtung wohl nicht seltenen Zustandsbilder während der dauernden Unregelmässigkeit des Pulses sind nicht als P. i. p. zu bezeichnen, wenn man mit Hering in dem P. i. p. eine besondere Arrhythmieform und eine einheitliche Art des Herzmechanismus sehen will, bei der „die Unregelmässigkeit des Pulses einer hochgradigen arrhythmischen Vorhoftachysystolie (Flimmern) ihre Entstehung verdankt.“ Eine Differenzierung der von anderen Autoren im Gegensatz zu Hering unter der Bezeichnung P. i. p. oder Arrhythmia perpetua zusammengefassten Störungen des Herzrhythmus ist klinisch wünschenswert, da die Reaktionsfähigkeit des Herzens z. T. auch von den in den Arrhythmieformen zum Ausdruck kommenden Veränderungen des Herzens und seines Nervensystems abhängig ist. Auch eine weitere Aufklärung der anatomischen Grundlagen dieser Arrhythmien ist nur dann zu erwarten, wenn die Verschiedenheiten aufgedeckt werden, welche jetzt noch vielfach unter der Bezeichnung „P. i. p.“ verborgen werden.

Der Richtungspunkt bei Besprechung der Begleiterscheinungen des Vorhofflimmerns beim Menschen war die Frage, ob es sich durch klinische Erfahrungen begründen liesse unter dem ungewöhnlichen und in verschiedenem Sinne angewandten Namen P. i. p. eine Rhythmusstörung im Sinne Hering's abzugrenzen „welche ihre Entstehung dem Vorhofflimmern verdankt“. Es ergab sich hierbei, dass das Vorhofflimmern kein einheitliches klinisches Bild und auch nicht einen bestimmten Grad der Leistungsfähigkeit des Herzens charakterisiert. Wenn auch schon die nur durch Vorhofflimmern gestörte Herztätigkeit besonders ungünstig

für den Kreislauf ist, so ist doch das Vorhofflimmern ebenso wie jede andere Rhythmusstörung des Herzens nur ein verschiedenwertiges Symptom, welches erst im Zusammenhang mit dem übrigen Befund am Herzen und mit der Anamnese verwertet werden kann. Ausserdem ergab sich, dass der Name P. i. p. für das Vorhofflimmern nicht zutreffend ist; nicht nur, weil es einer normalen Schlagfolge wieder Platz machen kann, sondern vor allem auch deshalb, weil in den Fällen, in denen nach dem Eintreten des Vorhofflimmerns dauernd eine Arrhythmie vorhanden ist, nicht immer die gleichen Funktionsstörungen die arrhythmische Erregung der Kammern, und damit die Unregelmässigkeit des Pulses hervorrufen. Ein einzelner Fall von dauernder Unregelmässigkeit könnte deshalb erst post mortem als P. i. p. im Sinne Hering's bezeichnet werden. Die Abgrenzung einer bestimmt charakterisierten Art des Herzmechanismus unter dem Namen Arrhythmia perpetua würde nur unter der Voraussetzung durchführbar sein, dass eine dauernde Ausschaltung des normalen Sinusrhythmus immer den gleichen Ablauf der Herztätigkeit hervorriefe und dass eine bestimmte, nämlich die durch Vorhofflimmern beherrschte Schlagfolge des Herzens, in sich die Gewähr ihrer Unveränderlichkeit trüge. Beides ist nicht der Fall. Da aber die Bezeichnung P. i. p. im Sinne Hering's geeignet ist solche Vorstellungen zu erwecken, während andererseits die Notwendigkeit besteht, in klinischen Fällen den möglichen Wechsel der für uns allein feststellbaren Zustandsbilder zu berücksichtigen, so ist die Einführung der Bezeichnung P. i. p. für das unkomplizierte Vorhofflimmern wohl nicht angebracht. Vom allgemein klinischen und auch vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus lässt sich wohl mit mehr Berechtigung die Aufstellung einer Gruppe „Arrhythmia perpetua“ begründen, in der die verschiedenen Funktionsstörungen und Arten des Herzmechanismus zusammengefasst werden, welche aufeinander folgen und sich miteinander kombinieren, wenn der Sinusrhythmus infolge ätiologisch verschiedener, meist progredienter und nicht auf einen einzelnen Herzabschnitt beschränkter Prozesse dauernd ausgeschaltet wird. In diesem Sinne wird die Bezeichnung Arrhythmia perpetua wohl auch meistens von den Klinikern gebraucht. Es fehlt aber ein klarer Hinweis darauf, dass diese Gruppe der Arrhythmia perpetua keinen einzelnen und unveränderlichen Herzmechanismus bezeichnen soll und dass ihre Abgrenzung nach prinzipiell anderen Gesichtspunkten erfolgt, als Hering sie für seinen P. i. p. durchgeführt wissen will. Um Missverständnisse zu vermeiden, wäre es wohl am zweckmässigsten, den Namen P. i. P. nicht für die Unregelmässigkeit des Pulses beim Vorhofflimmern zu gebrauchen. Der Puls beim Vorhofflimmern ist meistens vollständig unregelmässig und wird deshalb von A. Hoffmann, wie schon früher von Hewlett (49), Gerhardt (92) u. a. zutreffend als „absolute Irregularität“ beschrieben. Eine derartige deskriptive Bezeichnung ist für die praktische Medizin

zweckmässig, weil sie über eine, bei jeder ärztlichen Untersuchung berücksichtigte Eigenschaft des Pulses das richtig aussagt, was ohne instrumentelle Untersuchung festgestellt werden kann und andererseits nicht mit der Vorstellung verbunden ist, dass ihr eine in allen Fällen gleichartige und sich gleichbleibende Störung des Herzmechanismus zugrunde liegt wie das bei der Bezeichnung P. i. p., wenn auch oft in unklarer Weise, der Fall ist. Die absolute Unregelmässigkeit des Pulses kann nicht nur in wechselnder Weise, bei verschiedenen Graden der Vorhofstörung zustande kommen, sondern auch bei erhaltenem Sinusrhythmus der Vorhöfe durch Kammerunregelmässigkeiten verschiedenen Ursprungs entstehen. Es ist deshalb notwendig, im Einzelfall nähere Angaben zu machen, aus denen die beherrschenden Störungen des Herzmechanismus soweit als möglich zu ersehen sind. Diese können nur auf Grund komplizierter Untersuchungen gewonnen und nicht immer in einem Wort ausgedrückt werden.

Literaturverzeichnis.

1) Mackenzie, J., The study of the pulse. 1902. — 2) Derselbe, Observations on the inception of the rhythm of the heart by the ventricle. Brit. med. journ. 1904. — 3) Derselbe, New methods of studying affections of the heart. Ibidem. 1905. — 4) Mackenzie, J. und K. F. Wenckebach, Ueber an der Atrioventrikulargrenze ausgelöste Systolen beim Menschen. Engelm. Arch. f. Physiol. 1905. — 5) Mackenzie, J., Abnormal inception of the cardiac rhythm. Quart. journ. of med. 1907/08. — 6) Derselbe, Diseases of the heart. 1908. — 7) Derselbe, Nodal bradykardy. Heart. 1909/10. Vol. I. — 8) Derselbe, Auricular fibrillation. Brit. med. journ. 1911. — 9) Derselbe, Digitalis. Heart. 1910/11. Vol. II. — 10) Wenckebach, K. F., Zur Analyse des unregelmässigen Pulses. I. Zeitschr. f. klin. Med. 1899. Bd. 36. — 11) Derselbe, II. Ueber den regelmässigen intermittierenden Puls. Ebendas. 1899. Bd. 37. — 12) Derselbe, III. Ueber einige Formen von Allorhythmie und Bradykardie. Ebendas. 1900. Bd. 39. — 13) Derselbe, Eine physiologische Erklärung der Arrhythmie des Herzens. Kongr. f. inn. Med. 1900. — 14) Derselbe, Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens. Leipzig 1903. — 15) Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906. 1907. 1908. — 16) Derselbe, The effects of digitalis on the human heart. Brit. med. journ. 1910. — 17) Derselbe, Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Leipzig 1914. — 18) Derselbe, Herzinsuffizienz und Herzschwäche. Intern. med. Kongr. London 1913. — 19) Hoffmann, A., Die Elektrokardiographie als Untersuchungsmethode des Herzens und ihre Ergebnisse, insbesondere für die Lehre von den Herzunregelmässigkeiten. Wiesbaden 1914. — 20) Derselbe, Ueber „anatrische" Herztätigkeit. Kongr. f. inn. Med. 1910. — 21) Derselbe, Funktionelle Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des Herzens und der Gefässe. Wiesbaden 1911. — 22) Derselbe, Fibrillation of the ventricles at the end of attack of paroxysmal tachycardia. Heart. 1912. Vol. III. — 23) Derselbe, Die Unregelmässigkeiten des Herzschlags. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung. 1913. — 24) Lewis, Th., Auricular fibrillation; a common clinical condition. Brit. med. journ. 1909. — 25) Derselbe, Auricular fibrillation. Lancet 1909. — 26) Derselbe, Auricular fibrillation and its relationship to clinical irregularity of the heart. Heart. 1910. Vol. I. — 27) Derselbe, Bigeminy of the ventricle and

auricular fibrillation. The quart. journ. of med. 1910. — 28) Derselbe, The reaction of the heart to digitalis, when the auricle is fibrillating. Brit. med. journ. 1910. — 29) Derselbe, Complete heart-block and auricular fibrillation. The quart. journ. of med. 1910. — 30) Derselbe, Galvanometric curves yielded by cardiac beats generated in various areas of the auricular musculature. Heart. 1911. Vol. II. — 31) Derselbe, An observation relating to the nature of auricular fibrillation. Ibid. 1912/13. Vol. IV. — 32) Derselbe, Observations upon a curious and not uncommon form of extreme acceleration of the auricle. Ibidem. — 33) Derselbe, Fibrillation of the auricles: its effects upon the circulation. The journ. of exper. med. 1912. — 34) Lewis, Th. and H. G. Schleiter, The relation of regular tachycardias of auricular origin to auricular fibrillation. Heart. 1911/12. Vol. III. — 35) Hering, H. E., Analyse des Pulsus irreg. perpetuus. Prager med. Wochenschr. 1903. — 36) Derselbe, Ueber die häufige Kombination von Kammervenenpuls mit P. i. p. Deutsche med. Wochenschr. 1906. — 37) Derselbe, Die Unregelmässigkeiten des Herzens. Kongr. f. inn. Med. 1906. — 38) Derselbe, Zur Analyse des Venenpulses. Deutsche med. Wochenschr. 1907. — 39) Derselbe, Ueber den P. i. p. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. — 40) Derselbe, Das Elektrokardiogramm des P. i. p. Ebendas. 1908. — 41) Derselbe, Ueber das Fehlen der Zacke P usw. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 48. — 42) Derselbe, Ueber den Ausgangspunkt der normalen Herztätigkeit und seine Aenderung unter pathologischen Umständen. Ebendas. 1909. — 43) Derselbe, Die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den spezifischen Muskelsystemen des Herzens. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. 1910. — 44) Derselbe, Ueber plötzlichen Tod durch Herzkammerflimmern. Münch. med. Wochenschr. 1912. — 45) Derselbe, Rhythmische Vorhoftachystolie und P. i. p. Ebendas. 1914. — 46) Derselbe, Die Pathologie der Herzschwäche. Intern. med. Kongr. London 1913. — 47) Theopold, J., Ein Beitrag zur Lehre von der Arrhythmia perpetua. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. — 48) Hewlett, A. W., The interpretation of the positive venous pulse. Journ. of med. research. 1907. — 49) Derselbe, Clinical observations on absolutely irregular hearts. The journ. of the Americ. med. assoc. 1908. — 50) Derselbe, The relation of cardiac irregularities to treatment. Ibidem. 1911. — 51) Rihl, J., Analyse von 5 Fällen von Ueberleitungsstörung. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1905. — 52) Derselbe, Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen. Ebendas. 1909. — 53) Derselbe, Ueber das Verhalten des Venenpulses bei Flimmern der Vorhöfe des Säugetierherzens usw. Ebendas. 1910. — 54) Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über den Ausdruck des Flimmerns der Vorhöfe im Venenpuls. Ebendas. 1910. — 55) Derselbe, Hochgradige Vorhoftachysystolie mit Ueberleitungsstörungen und elektiver Vaguswirkung. Ebendas. 1911. — 56) Derselbe, Ueber das Flimmern der Vorhöfe beim P. i. p. Prager med. Wochenschr. 1911. — 57) Cushny, A. R. and Ch. W. Edmunds, Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation. The Amer. journ. of the med. sc. 1907. — 58) Rothberger, C. J. und H. Winterberg, Vorhofflimmern und Arrhythmia perpetua. Wiener klin. Wochenschr. 1909. — 59) Rothberger, C. J., Ueber den P. i. p. Ebendas. 1910. — 60) Derselbe, Ueber das Ekg. bei Flimmern der Vorhöfe. Arch. f. d. ges. Physiol. 1910. — 61) Derselbe, Ueber scheinbare Vaguslähmung. Ebendas. 1910. — 62) Derselbe, Ueber die Beziehungen der Herznerven zur a-v-Automatie. Ebendas. 1910. — 63) Derselbe, Ueber die Beziehungen der Herznerven zur automatischen Reizerzeugung und zum plötzlichen Herztode. Ebendas. 1911. — 64) Derselbe, Ueber den Einfluss des Strophanthins auf die Reizbildungsfähigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Ebendas. 1913. — 65) Derselbe, Ueber Vorhofflimmern und Vorhofsflattern. Ebendaselbst. 1914. — 66) Derselbe, Ueber die Entstehung und die Ursache des Herzflimmerns. Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1914. — 67) Schönberg, Ueber

Veränderungen im Sinusgebiet des Herzens bei chronischer Arrhythmie. Frankf. Zeitschrift f. Pathol. 1908. Bd. II. — 68) Derselbe, Weitere Untersuchungen des Herzens bei chronischer Arrhythmie. Ebendas. 1909. Bd. II. — 69) Hedinger, Ueber Herzbefunde bei Arrhythmia perpetua. Ebendas. 1910. — 70) Koch, Zur pathologischen Anatomie der Rhythmusstörungen des Herzens. Berl. klin. Wochenschrift. 1910. — 71) Freund, Untersuchungen über Arrhythmia perpetua. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 106. — 72) Berger, Untersuchungen des Herzens bei P. i. p. Ebendas. 1913. — 73) Cohn, A case of bradycardia with post-mortem examination. Heart. 1911/12. Vol. III. — 74) Draper, P. i. p. with fibrosis of the sinus-node. Ibidem. 1911/12. Vol. III. — 75) Falconer and Dean, Observations on a case of heartblock associated with intermittent attacks of fibrillation. 1911/12. Vol. III. — 76) Price and J. Mackenzie, Auricular fibrillation and heartblock in diphtheria. Ibidem. 1911/12. Vol. III. — 77) Romeis, Beiträge zur Arrhythmia perpetua. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914. — 78) Jarisch, Zur pathologischen Anatomie des P. i. p. Ebendas. 1914. — 79) v. Angyan, Virch. Arch. 1913. Bd. 213. — 80) Derselbe, Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1914. Bd. 6. — 82) James, W. B. and T. St. Hart, Auricular fibrillation: Clinical observations on pulse-deficit, digitalis and blood pressure. The Amer. journ. of the med. sc. 1914. — 83) Korteweg, A. J., Arrhythmie door atrium fibrillatie. Leiden 1913. Zit. nach l. c. 17. — 84) Seemann, J., Ekg.-Studien am Froschherzen. Zeitschr. f. Biol. 1912. (N. F. 41.) — 85) Straub, H., Zeitschr. f. Biol. — 86) Müller, Fr., Diskussion zu Fahrenkamp, l. c. 88. Kongr. f. inn. Med. 1914. — 87) Fahrenkamp, K., Ueber das Ekg. der Arrhythmia perpetua. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. — 88) Derselbe, Klinische und elektrokardiographische Untersuchung über die Einwirkung der Digitalis und des Strophanthins auf das insuffiziente Herz. Ebendas. 1916. — 89) Derselbe, Vorübergehende komplette Herzunregelmässigkeiten unter dem Bild der Arrhythmia perpetua. Ebendas. 1914. — 90) Krehl, L., Herzmuskelerkrankungen. Nothnagel's spez. Pathol. u. Ther. 1914. — 91) Gerhardt, D., Ueber Beziehungen zwischen Arrhythmia perpetua und Dissoziation. Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1910. — 92) Derselbe, Herzklappenfehler. Nothnagel's spez. Pathol. u. Ther. 1913. — 93) Derselbe, Beiträge zur Lehre von der Arrhythmia perpetua. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916. — 94) Cushny, R., Morris, H. F. and M. D. Silberberg, The action of digitalis in therapeutics. Heart. 1912/13. Vol. IV. — 95) Trendelenburg, W., Untersuchungen über das Verhalten des Herzmuskels bei rhythmischer elektrischer Reizung. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903. — 96) Winterberg, H., Studien über Herzflimmern. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 117. — 97) Haberlandt, L., Zur Physiologie des Atrioventrikulartrichters des Froschherzens. I. Mitteil. Zeitschr. f. Biol. Bd. 43. (N. F.) — 98) Derselbe, II. Mitteil. Ebendas. Bd. 45. (N. F.) — 99) Derselbe, III. Mitteil. Ebendas. Bd. 47. (N. F.) — 100) Derselbe, Das Herzflimmern. Samml. anatom. u. physiol. Vortr. u. Aufsätze. Jena 1914. — 101) Jolly, W. A. and W. T. Ritchie, Auricular flutter and fibrillation. Heart. 1910/11. Vol. II. — 102) Ritchie, W. T., Auricular flutter. Edinburgh 1914. — 103) Einthoven, W., Fahr, G. und A. de Waart, Ueber die Richtung und die manifeste Grösse der Potentialschwankungen usw. Arch. f. d. ges. Physiol. 1913. — 104) Dreser, H., Ueber Herzarbeit und Herzgifte. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. 1888. — 105) Gasser, H. S. and W. J. Meek, A study of mechanismus by wich muscular exercise produces acceleration of the heart. Amer. journ. of physiol. 1914. Vol. 34. — 106) Edens, E., Pulsstudien. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 100. — 107) Derselbe, Ueber Digitaliswirkung. Ebendas. 1911. Bd. 104. — 108) Edens, E. und J. E. Huber, Ueber Digitalisbigeminie. Ebendas. 1916..

XXIV.

Die Weil'sche Krankheit.

Von

Prof. Dr. **Hans Reiter** (Rostock).

(Mit 6 Abbildungen im Text.)

I. Einleitung.

1886 veröffentlichte Weil eine Mitteilung: „Ueber eine eigentümliche, mit Milztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende Infektionskrankheit", in der er an der Hand von 4 Krankheitsfällen — nur zwei von diesen waren von ihm persönlich beobachtet worden — auf ein bis dahin noch nicht präzise umschriebenes Krankheitsbild in ausführlicher Weise aufmerksam machte. In der Kleinheit des Krankenmaterials liegt es wohl begründet, dass in der späteren Zeit häufig manche Symptomenkomplexe als „Weil'sche Krankheit" gedeutet wurden, andererseits oft die echte Weil'sche Krankheit unter anderer Flagge gesegelt ist. Es steht zweifellos fest, dass eine geringere Verwirrung in der Literatur über die Weil-sche Krankheit eingetreten wäre, wenn das Fundament, auf dem sich alle Nachbeobachtungen aufbauten, ein solideres gewesen wäre. Aus diesem Grunde ist den Autoren keinerlei Vorwurf zu machen, falsch beobachtet oder falsch berichtet zu haben. Bei der Mannigfaltigkeit aller Krankheitserscheinungen überhaupt ist es unmöglich auf Grund zweier selbst beobachteter Fälle das restlos vollkommene Paradigma einer neuen Art festzulegen.

Es steht auch ohne Zweifel fest, dass die Weil'sche Krankheit in der Art, wie wir sie heute verstehen und als einen ganz bestimmten nosologischen Symptomenkomplex auffassen, vor Weil's Publikation bekannt war. Sein grosses Verdienst als erster diesen Symptomenkomplex als einen morbus sui generis erkannt zu haben, bleibt bestehen und aus diesem Grunde erscheint die Benennung der Krankheit nach Weil durchaus berechtigt, so sehr sich auch Weil selbst in seiner Bescheidenheit gegen diese Bezeichnung ausgesprochen hat.

Es soll hier nicht das nach dieser Richtung vorliegende Material kritisch gesichtet werden — es ist dies zum Teil schon in der ausgezeichneten Monographie über die Weil'sche Krankheit von Hecker und Otto (Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitäswesens, Verlag August Hirschwald, Heft 46, 1911) geschehen — es soll vielmehr nur so weit Berücksichtigung finden, als es

durch unsere neuzeitlichen Kenntnisse über die Weil'sche Krankheit neues Interesse gewonnen hat und zur Erklärung der Nosologie der Weil'schen Krankheit wertvolle Aufschlüsse zu geben geeignet erscheint.

Nach Weil's Publikation wurden eine Anzahl Arbeiten über die neuerkannte Infektionskrankheit veröffentlicht, die sich ausführlich mit Einzelheiten beschäftigten und die die von Weil gemachten Beobachtungen in der wertvollsten Weise ergänzten. So geben Hecker und Otto in ihrer Monographie eine erweiterte Uebersichtstabelle Aufschlager's über die Zahl der 1885 bis 1897 publizierten Fälle von Weil'scher Krankheit, die im ganzen über 108 sichere und 41 zweifelhafte Fälle berichtet, und erkennen die kurz präzisierten Angaben Fiedler's als den im allgemeinen richtigen bisherigen Standpunkt unseres Wissens an: Fiedler äussert sich folgendermassen:

1. Die Weil'sche Krankheit ist eine akute Infektions- bzw. Intoxikationskrankheit.

2. Sie ist wahrscheinlich (ätiologisch, symptomatologisch, anatomisch) identisch mit dem zuerst von Griesinger 1852 in Kairo beobachteten und noch jetzt in Alexandrien, Smyrna usw. vorkommenden und neuerdings von Kartulis und Diamantopulos beschriebenen biliösen Typhoid (Typhus biliosus), einer Krankheit, die mit der Febris recurrens nichts gemein hat.

3. Es handelt sich bei der Weil'schen Krankheit nicht um einen Kollektivbegriff, sondern um eine wohlcharakterisierte spezifische Krankheit. Dieselbe ist streng unterschieden vom Typhus abdominalis, von der Septikämie, dem Icterus catarrhalis usw. Sie ist ein Morbus sui generis.

II. Zur Differentialdiagnose der Weil'schen Krankheit.

Differentialdiagnostisch kann eine grosse Anzahl von Erkrankungen unter Umständen eine Bedeutung besitzen, doch dürfte ihre Zahl unter Berücksichtigung der klimatischen, regionären und epidemiologischen Verhältnisse auf eine relativ kleine zusammenschrumpfen. So wird man ohne weiteres in Deutschland den schon obengenannten in Kairo und in Alexandrien beobachteten Typhus biliosus leicht ausschliessen können. Immerhin soll gerade bei dieser Krankheit daran gedacht werden, dass vielleicht beide Krankheiten ätiologisch recht nahe verwandt sein dürften, eine Frage, die sich jetzt nach Entdeckung des Erregers der Weil'schen Krankheit ohne weiteres bald beantworten lassen wird. Nach Hecker und Otto hat sogar Weil selbst die Aehnlichkeit beider Krankheiten betont, auch Fiedler weist auf Analogien des pathologisch-anatomischen Bildes beider Krankheiten hin und Goldenhorn will die Weil'sche Krankheit als eine „leichte Form" des Typhus biliosus aufgefasst wissen.

Auszuschliessen ist in unserem Lande eine Verwechselung mit dem tropischen Gelbfieber, das bekanntlich durch die Stegomya calopus

übertragen wird. Pathologische Anatomie und Mortalität sprechen im allgemeinen für eine eigene Aetiologie, doch wird auch über leicht verlaufende Gelbfiebererkrankungen berichtet, die dann fast der Weil'schen Krankheit gleichen. Epidemiologisch besteht eine gewisse Aehnlichkeit beider Infektionen und pathologisch-anatomisch ist eine solche beim am Gelbfieber verstorbenen Menschen und beim an experimenteller Weil'scher Krankheit verendeten Meerschweinchen ganz besonders auffällig.

Eine ganze Gruppe von Krankheiten, die in vielen warmen Ländern epidemisch als „Sommerfieber" auftreten, kann man differentialdiagnostisch leicht ausschliessen. Hierher gehören: das „Sommerfieber", „klimatisches Fieber", „Sommerinfluenza", die „malarische Influenza" Italiens, ferner das „Dreitagefieber", „Dengue", fieberhafter Rheumatismus, „Insolationsfieber" der Tropen und Subtropen, das „seven-day-fever" Indiens, die „Hundskrankheit", „Papatacifieber" der Herzogewina, Dalmatiens und Mazedoniens.

Viel grössere Bedeutung für die Differentialdiagnose der Weil'schen Krankheit haben im Gegensatz zu den bisher genannten, in unserer Gegend fast nie beobachteten Krankheiten: die akute gelbe Leberatrophie, der mit Ikterus einhergehende Typhus abdominalis und der katarrhalische Ikterus (besonders bei epidemischem Auftreten).

Die Aetiologie der akuten gelben Leberatrophie gilt als nicht einheitlich, es wird vielmehr angenommen, dass diese Krankheit durch die verschiedensten Ursachen erzeugt werden kann. Während von Beitzke die in der Leber der an Weil'scher Krankheit gestorbenen Menschen gefundenen Veränderungen als solche hingestellt wurden, die eine Verwechselung mit akuter gelber Leberatrophie ausschlossen, erscheint nach den Beobachtungen von Pick und Hart die Weil'sche Krankheit doch imstande zu sein, dass pathologisch-anatomische Bild der akuten gelben Leberatrophie zu erzeugen (wie es übrigens auch der Typhus abdominalis bei bestehendem Ikterus vermag). Es gewinnt hiermit die schon bestehende Anschauung einer Vielheit der Aetiologie der akuten gelben Leberatrophie eine weitere Stütze.

Eine Krankheit, mit der unter Umständen die Weil'sche Krankheit verwechselt werden kann, ist der mit Gelbsucht verlaufende Typhus abdominalis, welcher nach Griesinger's und Leube's Angaben in 1,7 bis 2 pCt. beobachtet wird. Der durch die Blutkultur leicht zu erbringende Nachweis von Typhusbazillen wird in der Regel die Diagnose sicherstellen — selbst dann, wenn ein lokales zeitliches Zusammentreffen beider Krankheiten vorliegt. Die Bewertung des positiven Widal sollte nach Hecker's und Otto's Beobachtung hierbei mit grosser Vorsicht erfolgen.

Bei weitem schwieriger ist es oft zu entscheiden, ob ein Icterus catarrhalis oder die echte Weil'sche Krankheit vorliegt — hauptsächlich in jenen Fällen, die mit hohem Fieber einen schwereren protrahierten Verlauf nehmen. Tritt ausserdem der Ikterus zu gleicher Zeit in ge-

häufter Form auf (Icterus epidemicus), dann konnte bisher die Schwierigkeit der Diagnose beinahe unüberwindlich sein und es ist wohl ohne Zweifel eine Folge der erschwerten Differentialdiagnostik, dass eine grössere Reihe in der Literatur niedergelegter Massenerkrankungen zu Unrecht als Weil'sche Krankheit angesprochen worden sind. Es verlohnt sich, auf diesen Punkt auch aus epidemiologischen Gründen hinzuweisen und das vorliegende Material von unserem heutigen fest fundierten Standpunkt über das Wesen der Weil'schen Krankheit zu betrachten: so hat Hennig (zitiert nach Hecker und Otto) eine Geschichte des „epidemischen Ikterus" anfangs der 90er Jahre in „Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge" veröffentlicht und über 86 Ikterusepidemien berichtet, von denen 80 in Europa 1699—1889 beobachtet wurden. Hierunter befanden sich auch Lokalepidemien in Instituten, Gefängnissen und „Hausepidemien". Es sei ferner auf die unter dem Personal eines in Bremen gelegenen Instituts für Schiffsbau 1883—1884 ausgebrochene, von Jehl beschriebene Ikterusepidemie verwiesen, die nach Hecker und Otto „auf die einige Monate vorhergegangene Revakzination der Arbeiter mit Sicherheit zurückgeführt werden konnte". Ferner schreiben diese Autoren: „auch bei der in der Provinzialheilanstalt Merzig vor Jahren von Lührmann beobachteten Epidemie war ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Impfung und Ikterus trotz abnorm langer Inkubationsdauer, welche sich auf 1 bis $2^1/_2$ Monate erstreckte, kaum zweifelhaft". Nach Hennig erkrankten im amerikanischen Sezessionskriege von $2^1/_4$ Millionen 42 000 und von 10 929 im ersten Kriegsjahre Erkrankten starben 40. 1870/71 erkrankten im I. Bayerischen Armeekorps von Februar bis Mai 2,39 pCt. der Iststärke.

Nach unseren heutigen Kenntnissen über die Aetiologie der Weil'schen Krankheit muss man annehmen, dass ein grosser Teil der von Hennig zusammengestellten Epidemien nicht zur echten Weil'schen Krankheit zu rechnen ist, zum mindesten dürfte es sich bei den „Lokalepidemien" nicht um echte Weil'sche Krankheit gehandelt haben, für die ja gerade typisch ist, dass sie nicht als Hausepidemie auftritt; viel näher liegt die Annahme, dass ein Icterus catarrhalis vorgelegen hat und auch für die im Sezessionskrieg und 1870/71 beobachteten Fälle von Icterus epidemicus dürfte diese Annahme zutreffen. Beim ersteren spricht einerseits die grosse Zahl der Fälle, andererseits die Niedrigkeit der Letalität gegen echte Weil'sche Krankheit, im Kriege 1870/71 passt ausserdem das zeitliche Vorkommen (Februar bis Mai) nicht recht zum Bilde der Krankheit. Ob die von Jehl und Lührmann mitgeteilten Ikterusepidemien einer eingehenderen Prüfung standhalten, soll dahingestellt bleiben, ganz gewiss erscheint die Annahme eines ätiologischen Zusammenhangs mit den viele Wochen bzw. Monate zurückliegenden Impfungen nach unseren heutigen Kenntnissen über die Weil'sche Krankheit und ihrem Erreger nicht genügend begründet.

Es kann nicht häufig und scharf genug betont werden, dass mit dem Begriff der Weil'schen Krankheit bis heute Missbrauch getrieben wurde, und deshalb ist es wohl zu verstehen, dass Weil selbst gelegentlich einer Bitte der Redaktion der Deutschen med. Wochenschrift, sich zu dem von Hübener und Reiter entdeckten Erreger der Weil'schen Krankheit zu äussern, in seinem offenen Briefe folgendermassen über diesen Missbrauch des Begriffes der nach ihm benannten Krankheit ausspricht:

„Eine kritische Durchsicht der recht umfangreichen Literatur über die Weil'sche Krankheit ergibt nun aber, dass sich nicht alle Autoren an das von mir eingehend geschilderte Krankheitsbild gehalten haben; vielmehr sind die verschiedenartigsten Erkrankungen als Weil'sche Krankheit vorgeführt worden, die ganz sicher nicht in das Gebiet der von mir beschriebenen akuten Infektionskrankeit gehören. ‚Fieberhafter Ikterus' und ‚fieberhafte Gelbsucht' machen noch lange keine Weil'sche Krankheit aus, da nicht nur die verschiedensten fieberhaften Krankheiten sich mit katarrhalischem Ikterus komplizieren, sondern auch letzterer an sich Fieber verursachen kann, ohne dass es sich um eine schwere Allgemeinerkrankung handelt, die von vornherein mit schweren Symptomen, insbesondere auch Gehirnerscheinungen, einem charakteristischen Fiebertypus, Ikterus, Milzschwellung, Albuminurie, heftigen Muskel-, besonders Wadenschmerzen einhergeht. Auch Fälle, in denen im Anschluss an eine Verwundung Erysipel mit Ikterus und Sepsis usw. auftrat, hat man sich nicht gescheut, der Weil'schen Krankheit beizugesellen. Bei derartigem Verfahren wird allerdings der Begriff der Weil'schen Krankheit zum Kollektivbegriff. Aber die Schuld daran trifft sicher nicht den Autor, der ein scharf umschriebenes Krankheitsbild von scheinbar ähnlichen abgesondert und sorgfältig gezeichnet hat, sondern diejenigen, die auf Grund oberflächlicher Aehnlichkeiten jener Krankheitsgruppe nicht dazugehörige Fälle fälschlich angegliedert haben."

III. Das klinische Bild der Weil'schen Krankheit.

In den modernen Lehrbüchern ist die Weil'sche Krankheit bis zum Kriegsausbruch nur kurz behandelt worden. Heute lässt sich auf Grund der klinischen Mitteilungen von Schott, Hübener und Reiter, Klieneberger, Gudzent, Thörner, Hilgermann u. a. ein umfassendes Bild über den Verlauf der Weil'schen Krankheit gewinnen.

Die Weil'sche Krankheit beginnt in der Regel nach einer Inkubation von 7—10 Tagen ziemlich plötzlich, in $^1/_3$ der Fälle mit Schüttelfrost, mehr oder weniger starken Kopfschmerzen, Mattigkeit, Apathie, aber keiner eigentlichen Benommenheit, mit Magenschmerzen, Schmerzen in den Waden, im Oberbauch, im Kreuz, mit Druckempfindlichkeit der Muskulatur und in etwa der Hälfte der Fälle mit Erbrechen. Seltener

ist der Beginn ein allmählicher mit abendlichen Frösteln, Mattigkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen und langsam zunehmenden Schmerzen in den Waden. Häufig beobachtet man im Anfangsstadium Durchfälle oder Verstopfung mit Abgang von Blut und Schleim. Fast typisch für die Patienten ist ihre grosse Hinfälligkeit und allgemeine nervöse Ueberempfindlichkeit, ihre Aengstlichkeit allen sie umgebenden Vorgängen gegenüber, ihr gerötetes, gedunsenes Gesicht und die injizierten Konjunktiven, die schon kleine Blutungen zeigen können.

Rachen und Gaumen sind bei Beginn der Erkrankung meist mässig gerötet, zuweilen auch die Tonsillen, das Zäpfchen ist oft geschwollen, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden bestehen. Die Zunge ist pelzig belegt und schmutzig verfärbt, ist trocken, zeigt Borken und rezidivierende Geschwürsbildung. Auch an der Schleimhaut des Mundes kann man unter Umständen linsengrosse weissliche Fleckchen bis grössere rhagadenförmige oberflächliche Defekte beobachten, die im Verlaufe von 3—4 Tagen abheilen und häufig Neigung zu Rezidiven zeigen. Der Geruch aus dem Mund ist faulig, in 17 pCt. besteht Herpes labialis.

Das Fieber bewegt sich meist in den ersten 4—6—9 Tagen zwischen 39 und 40 Grad (manchmal ist die Temperatursteigerung nur mässig, kann sogar fast ganz fehlen), es folgt ein lytisches staffelförmiges Absinken in den nächsten 6—7 Tagen (nur selten kommt es zu einem kritischen Abfall über Nacht), dann ein etwa 4—8—10 Tage anhaltendes subfebriles oder fast fieberfreies Stadium, worauf in 70—75 pCt. ein neuer Fieberanstieg von verschiedener Höhe und Dauer (remittierend oder intermittierend) einsetzt und die Krankheit in die Rekonvaleszenz überführen kann. Häufig ist die fieberfreie Zeit auch jetzt noch nicht von Dauer und es treten noch ein- oder mehrmalige Temperatursteigerungen auf, die sich über 1—5 Tage erstrecken, aber nur selten höhere Grade aufweisen und oft jede Regelmässigkeit in Form und Art vermissen lassen. Es können 5—6 Rezidive gezählt werden, bevor die Rekonvaleszenz einen definitiven Charakter annimmt. Mit erneutem Fieberanstieg kehren meist bereits abgeklungene klinische Erscheinungen zurück.

Der Puls ist vom Beginn der Krankheit an entsprechend der höheren Körperwärme beschleunigt. Die Beschleunigung kann bei schwereren Fällen bis zu 150 Schlägen betragen, dabei ist der Puls häufig unregelmässig und mitunter ist ein systolisches Geräusch wahrzunehmen. Der Blutdruck ist in den ersten Krankheitstagen (oder Wochen) herabgesetzt (85—80), selbst bei schwereren nephritischen Erscheinungen. In späteren Wochen der Krankheit steigt der Blutdruck langsam wieder an. Nach Eintreten und Zunahme des Ikterus verlangsamt sich der Puls, eine Erscheinung, die wohl auf der Wirkung der Gallenfarbstoffe beruht. Bis weit in die Rekonvaleszenz hinein bleibt eine merkliche Herzschwäche bestehen.

Am Beginn der Erkrankung ist eine Leukozytose (13000—15000) mit absoluter Lymphopenie (1—11 pCt. statt 25 pCt.), Verminderung bzw. Verschwinden der eosinophilen Zellen vorhanden. Beim Fieberanfall tritt eine Blutkrise ein und es kommt zur Leukopenie mit relativer, auch absoluter Lymphozytose, die Zahl der Eosinophilen wird wieder normal oder übersteigt diese Zahl. Bei der zweiten Fieberwelle herrscht meist geringere Hyperleukozytose mit Lymphozytose und Eosinophilie. Im Beginn oder Verlauf der zweiten Woche setzt die Anämie ein, deren Tiefstand in der 4.—5. Woche mit einem Gehalt von 60—30 pCt. Hämoglobin und 3—1,8 Millionen Erythrozyten erreicht wird. Ein frühes Auftreten der Lymphozytose gilt als prognostisch günstig, Aneosinophilie oder Hypereosinophilie in früher Periode lässt Rezidive erwarten, gleichzeitig vorhandene hohe Leukozytose gilt als prognostisch ungünstig. Das Blutbild, dessen Veränderungen vom Ikterus unabhängig sind, kehrt in einigen Wochen, unter Umständen aber erst nach 2—3 Monaten zur Norm zurück.

Glieder-, Gelenk- und Muskelschmerzen zeigen grosse Verschiedenheit an Intensität, letztere sind besonders charakteristisch in der Wadenmuskulatur und können unter Umständen so stark ausgesprochen sein, dass selbst ein leises Berühren der befallenen Partien lebhafte Schmerzempfindungen auslöst. Die Wadenschmerzen haben für die Weil'sche Krankheit etwas ungemein Typisches, doch findet man Schmerzen oder starke Druckempfindlichkeit auch in anderen Gebieten: Sie sind oft in den ganzen Beinen lokalisiert und ziehen sich mitunter bis in die Lendengegend hinauf oder befallen den ganzen Körper, Bauch-, Lenden-, selbst Hals- und Armmuskulatur. Auch in dem zeitlichen Auftreten und dem Grade der Intensität findet man alle Möglichkeiten vertreten. Durch die Muskelschmerzen, die in der ersten Woche der Krankheit meist am stärksten sind, kann ein ähnliches Bild wie das Kernig'sche Symptom, auch Nackenstarre vorgetäuscht werden. Im Laufe der Krankheit kann es zu Muskelschwund kommen, der besonders an den Waden hochgradig sein kann.

Erscheinungen von seiten des Verdauungstraktus äussern sich in Appetitlosigkeit, in häufigem Erbrechen fauliger, oft mit Blutstreifen durchsetzter Flüssigkeitsmengen, in anfangs kurzen Perioden stärkerer Durchfälle von übelriechenden Massen, denen bald festere Stuhlgänge mit gleichzeitigen Blut- und Schleimabsonderungen oder Obstipationen folgen. Die dünnflüssigen schleimig-blutigen Entleerungen können auch in der zweiten Krankheitsperiode eintreten und der Verstopfung folgen.

In seiner ersten Veröffentlichung nannte Weil unter den Veränderungen der inneren Organe an erster Stelle eine Vergrösserung der Milz. An der Hand des jetzt in weit grösserer Menge vorliegenden Materials kann man heute die Angaben Weil's nicht bestätigen, da sich ein Milztumor nur in etwa 40 pCt. aller Erkrankungen feststellen lässt. (Auch

im Tierversuch vermisst man in der Regel gerade eine makroskopische Veränderung der Milz und der Nachweis des Erregers der Weil'schen Krankheit gelingt hier schwerer, als in den meisten übrigen Organen.) Bei einem Teil der Fälle nimmt die Milzschwellung während der ersten Krankheitswoche zu, bei einem anderen Teil geht sie in der gleichen Zeit zurück, auch ein verspätetes Auftreten — erst beim zweiten Fieberanfall — wird beobachtet.

Fast in 100 pCt. der Fälle ist die Leber am Krankheitsprozess beteiligt, sie kann dabei erheblich vergrössert sein. Liegt keine nachweisbare Vergrösserung vor, dann ist doch die Lebergegend spontan oder auf Druck empfindlich, eine Erscheinung, die ziemlich lange bestehen bleiben kann und vom Patienten oft als „Magendruck“ bezeichnet wird. Die Leberdämpfung ist meist etwas vergrössert, der Rand der Leber, die selbst eine glatte Oberfläche zeigt, ist deutlich zu palpieren und kann unter Umständen bis handbreit unter den Rippenbogen reichen. Die Lebervergrösserung bleibt oft ziemlich lange bestehen.

Ein Symptom, das der Krankheit den Namen gegeben hat, ist der meist am dritten bis fünften Tage auftretende Ikterus, den man in 30—100 pCt. der Fälle beobachten kann. Ein Fehlen des Ikterus spricht keineswegs mit Sicherheit gegen das Vorliegen der Weil'schen Krankheit und man muss besonders beim Auftreten gehäufter Fälle am gleichen Ort an die Möglichkeit solcher meist leichter, ikterusfreier Erkrankungen denken. Zwischen der Schwere des Falles und dem Intensitätsgrad des Ikterus besteht keine Parallele; es kommen im Gegenteil schwere Fälle zur Beobachtung, bei denen ein ganz schwacher Ikterus nur wenige Tage anhält, andererseits ist das erste Krankheitsstadium, selbst wenn es ohne Ikterus verläuft, trotzdem in der Regel das schwerste. Auch die Zeit des Erscheinens von Ikterus und der Fieberverlauf stehen in keinen festen Beziehungen zu einander. Der allgemeinen Gelbfärbung geht eine ikterische Färbung der Konjunktiven meist 1—2 Tage voraus. Die Farbe des Ikterus der Haut kann vom zitronengelben bis zum tiefen Bronzeton schwanken; als fast spezifisch gilt in den ersten Krankheitstagen ein ockergelber Grundton. Im Urin lassen sich Bilirubin und Urobilin nachweisen, die Fäzes haben häufig eine fast normale Farbe, nur in etwa 30 pCt. ist ihr Aussehen grau und etwas metallisch silberglänzend. Die Acholie hält selten mehrere Tage an, oft ist nur eine Defäkation acholisch. Der Ikterus kann unter Umständen länger als einen Monat bestehen bleiben.

Die Nieren zeigen in ungefähr 75 pCt. Krankheitsveränderungen, die von den leichtesten (25 pCt.) bis zu den schwersten variieren können. Bei letzteren findet man geringe Urinmengen, zwischen dem fünften und achten Krankheitstag einen Eiweissgehalt von 2—3—4—8 pCt., reichlich granulierte, hyaline und epitheliale, ikterisch verfärbte Zylinder, Nierenepithelien, Leukozyten und Erythrozyten, Bilirubin, Urobilin und Uro-

bilinogen. Unter Umständen besteht eine mehrtägige Anurie, nach 1 bis 2 Tagen beginnt die Urinabscheidung langsam wieder einzusetzen und nach 5—6 Tagen ist die tägliche Urinmenge nach einer vorübergehenden sehr starken Urinabsonderung wieder fast normal. Nach 2—3 Wochen lässt sich in der Regel Eiweiss im Urin nicht mehr nachweisen. Oedeme werden fast garnicht beobachtet, die Diazoreaktion ist positiv oder negativ.

Häufig besteht quälender, trockener Husten, mitunter Bruststechen, in ungefähr 40 pCt. Bronchitis, viel seltener Bronchopneumonie mit blutig-schaumigem Auswurf, auch blutiger Auswurf ohne Lungenbefund wird beobachtet, eine Folge von Blutungen der Kehlkopf-Bronchialschleimhaut.

Nervöse Störungen äussern sich schon bei Beginn der Krankheit in Kopfschmerzen, Lichtscheu, Schwindel, Schlaflosigkeit, Stumpfheit, Erregungszuständen und Bewusstseinstrübungen. Es kann im Laufe der Erkrankung zu Benommenheit, Delirien, Halluzinationen, eklamptischen, cholämischen oder urämischen Erscheinungen kommen, die den Tod im Koma zur Folge haben können. Paresen, Seh- und Sprechstörungen werden beobachtet, die Reflexe sind häufig ungleich, abgeschwächt oder auch gesteigert.

Neben der Verfärbung der Haut beobachtet man in ungefähr 90 pCt. petechiale Hautblutungen von Stecknadelkopf- bis Linsengrösse, deren zeitiges Auftreten ein ganz verschiedenes ist und von dem mit besonderer Vorliebe Bauch und Fussrücken, auch Brust, Rücken und Extremitäten, ferner Zahnfleisch, Konjunktiva und die Schleimhäute des Mundes, Rachens und Kehlkopfs befallen werden. Blutbefunde im Stuhl und Harn deuten auf Blutungen der inneren Schleimhäute hin.

Urtikaria und masern- oder scharlachähnliche Exantheme sind Seltenheiten, auch kommt eine Bildung von Blasen auf der Haut nur vereinzelt zur Beobachtung. — Im übrigen ist die Haut sehr trocken und zeigt starken Juckreiz und nach der ersten Fieberperiode kleienförmige Abschuppung. —

Zur Gruppe der Hauptsymtome gehört das Nasenbluten, das oft in ganz besonderer Stärke auftritt und bisweilen eigene Massnahmen erfordern kann.

Fast in allen schweren Fällen beobachtet man im Laufe der Krankheit einen diffusen Ausfall der Haare der Kopfhaut, der weit hinein in die Zeit der Rekonvaleszenz zu reichen pflegt.

Mit Eintreten der normalen Temperatur gehen in der Regel fast sämtliche klinische Erscheinungen zurück. Bestehen bleibt noch längere Zeit die Gelbsucht und eine allgemeine Schwäche mit hochgradigem Muskelschwund.

Die in 70—75 pCt. eintretenden „Rezidive" verlaufen in der Regel nicht schwer, doch klagen die Patienten in den zweiten oder späteren Fieberanfällen häufig über erneute Schmerzen in der Leber-

gegend oder der Muskulatur. Auch eine neue Zunahme des Ikterus, der Eiweissausscheidung und der Milzschwellung wird beobachtet; immerhin ergeben in der Regel die Rezidive ein nicht annähernd so schweres Krankheitsbild wie der erste Fieberanfall. Auf das erste Rezidiv können noch mehrere Rückfälle folgen, deren Verlauf sich noch weniger charakteristisch gestaltet als das erste Rezidiv.

Von Komplikationen sind zu nennen Iritis, Iridozyklitis, Parotitis, Perikarditis, Enteritis, Pleuritis, (Urethritis).

Als Nachkrankheiten seien angeführt: Phlegmone, Otitis, Arthritis, Myokarditis, Muskelschwund, körperliche und geistige Schwäche, Verringerung der Merkfähigkeit.

Die Letalität ist örtlich und zeitlich verschieden und schwankt zwischen 3 pCt. (im Frieden) und 13—25 pCt. (im Krieg). Der Tod erfolgt meist im Beginn der zweiten Woche an Urämie oder Herzschwäche.

Die Therapie ist eine symptomatische und eine spezifische: Bettruhe, Herzexzitantien und Koffein, Narkotika, Schwitzprozeduren, auch grösserer Aderlass (bis zu 300 ccm) und anschliessende in zwei bis drei Tagen zu wiederholende Kochsalzinfusionen von 1 Liter und Kochsalzklysmen von 2 Litern werden empfohlen.

Heidenhain hat den Versuch gemacht das Rekonvaleszentenserum der 6.—8. Woche zu therapeutischen Zwecken zu verwenden: Er entnahm 250—400 ccm Blut, liess 12—24 Stunden abstehen, filtrierte durch Kerzen und injizierte intravenös 15 ccm, wobei ein Temperaturanstieg auf 38° eintrat. Später injizierte er an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 30 ccm, dann nach eintägiger Pause nochmals 30—40 ccm und beobachtete bei 40 Erkrankungen nur zwei Todesfälle. Die Japaner verwendeten ein Pferdeimmunserum mit Titer 0,01 (bewertet an 1 ccm Spirochätenreinkultur mit 10 Spirochäten im Gesichtsfeld) und injizierten in 24 Stunden 60 ccm, wobei sie ein Zurückgehen der Letalität von 30 pCt. auf 11,4 pCt. sahen. Nach dem experimentellen Vorgang von Hübener und Reiter und nach eigenen Versuchen lassen jetzt Uhlenhuth und Fromme bei der Firma Gans in Oberursel im Taunus ein Hammel- und Pferdeimmunserum herstellen und empfehlen die Anwendung in Mengen 50 ccm oder mehr intramuskulär oder intravenös möglichst frühzeitig, wenn möglich noch vor dem Auftreten des Ikterus (Herstellung des Serums S. 486).

IV. Der Erreger der Weil'schen Krankheit.

Schon in früheren Jahren wurden zahlreiche Versuche unternommen, den Erreger der Weil'schen Krankheit festzustellen: Bei den Befunden von Nauwerk, Goldschmidt und Globig handelte es sich wahrscheinlich um ein Bacterium coli, bei den von Brodowski und Dumin wohl um Staphylokokken. — Die ersten Untersuchungen, denen eine grössere Bedeutung zugesprochen wurde, hat Jäger angestellt, es gelang ihm in Schnittpräparaten von zwei an Weil'scher Krankheit Verstorbenen

Stäbchen nachzuweisen und aus dem Urin von vier anderen Fällen einen Mikroorganismus zu züchten, den er für den Erreger der Weil'schen Krankheit hielt und als Bacillus proteus fluorescens bezeichnete. Die Jäger'schen Befunde verschafften sich Anerkennung und der Bacillus proteus fluorescens hielt, nachdem die Ergebnisse Jäger's von Pfaundler, Bar und Rénon, Knauth, Konradi und Vogt eine gewisse Bestätigung erhalten hatten, als Erreger der Weil'schen Krankheit seinen Einzug in die Lehrbücher der Medizin. Den positiven Ergebnissen vorgenannter Autoren stellten sich aber eine ganze Anzahl von Untersuchungen mit negativen Ergebnissen entgegen wie die von Kirchner, Zupnick, Schittenhelm, Eltester, Klieneberger und zuletzt von Hecker und Otto. „Die Geschichte" der Erreger der Weil'schen Krankheit ist sehr lehrreich. Noch heute solte man an alle neu entdeckten Erreger die alten Henle'schen Forderungen stellen, nur dann werden wir sicher vor Enttäuschung bewahrt bleiben.

Hecker und Otto waren dem Ziel scheinbar sehr nahe, wenn auch der „positive" Erfolg ihrer Affenimpfung nach unseren heutigen Kenntnissen über die Eigenschaften des Erregers noch zweifelhafter erscheint, als die Autoren selbst zugeben. Nach mündlichen Aeusserungen soll allerdings eines ihrer Meerschweine Ikterus gezeigt haben und nur aus äusseren Gründen konnte dieser Befund damals nicht weiter verfolgt werden.

Bei unseren Versuchen (Hübener und Reiter) gingen wir von dem Gesichtspunkte aus, dass der Erreger vielleicht analog den Verhältnissen beim Gelbfieber nur in den ersten Tagen der Krankheit im Blute kreist, und dass man daher möglichst frühzeitig das Patientenblut verarbeiten müsste. Dieser Ueberlegung war es zu verdanken, dass bereits unsere ersten Versuchstiere (Meerschweinchen), mit Patientenblut am 24. 8. 1915 geimpft, am 31. 8. unter dem Bilde einer ausgesprochenen Gelbsucht starben. Am 1. 9. konnten wir bereits in Meerschweinchenausstrichpräparaten den Erreger der Weil'schen Krankheit feststellen. Was wir gesehen haben, gibt die beigefügte Abbildung Nr. 1 wieder, die von einem unserer Präparate stammt, die wir in den ersten acht Septembertagen 1915 angefertigt hatten[1]).

---

1) Da Uhlenhuth und Fromme behaupten, ihnen sei die Uebertragung der Weil'schen Krankheit auf Meerschweinchen „fast gleichzeitig und unabhängig" von uns gelungen, so sei hier folgendes berichtet:

a) In den letzten Augusttagen hat Hübener dem Stabsarzt Fromme, dem späteren Mitarbeiter von Uhlenhuth mitgeteilt, dass uns die Uebertragung der Weil'schen Krankheit auf Tiere gelungen sei, am 13. 9. hat sich Hübener mit Uhlenhuth über unsere Untersuchungen unterhalten, ohne ihm dabei Angaben über Einzelheiten zu machen, am 14. 9. 1915 wurde von Uhlenhut und Fromme der erste gelungene Uebertragungsversuch auf Meerschweinchen angesetzt, an diesem Tag waren unsere Untersuchungen bereits vorläufig abgeschlossen und die Ergebnisse wurden am 18. 9. 1915 in

Neben Leberzellen, Blutkörperchen, zahlreichen grösseren und kleineren Protoplasmaklümpchen wird das Gesichtsfeld von langen, fadenförmigen Gebilden beherrscht, die wir in unserer ersten Veröffentlichung mit den feinen Geisseln von Trypanosomen verglichen. Oft scheinen diesen Fadenformen kleine Knötchen aufzusitzen, entweder im Verlauf, meist endständig, so dass kaulquappen- oder spermatozoenähnliche Bilder resultieren.

Wegen dieser Knötchen, die uns in den ersten Präparaten besonders auffällig erschienen und die bei kürzeren Fadenformen am deutlichsten zur Geltung kamen, schlugen wir in unserer zweiten Veröffentlichung für die Fadengebilde den Namen Spirochaete „nodosa" vor.

Neben dieser Bezeichnung gilt heute die japanische: Spirochaete ictero-haemorrhagica und die von Uhlenhuth und Fromme angenommene Spirochaete icterogenes[1]).

---

einem Bericht an den Feldsanitätschef, gleichzeitig an die Redaktion der Deutschen med. Wochenschr. abgeschickt, da wir am 18. 9. marschbereit sein mussten.

b) Uhlenhuth trat am 18. 9. seine Stelle als beratender Hygieniker und Nachfolger von Hübener in unserem Arbeitsgebiet an und arbeitete nun mit den bisher uns zugehörigen Lazaretten, in denen unsere Arbeitsmethoden und -ergebnisse in Einzelheiten grösstenteils bekannt waren. Am 22. 9. wurden wir nach dem serbischen Kriegsschauplatz abtransportiert.

Uhlenhuth und Fromme hätten diese Tatsachen der Oeffentlichkeit nicht zu verschweigen brauchen, ihr Verdienst an der Erforschung der Weil'schen Krankheit wäre gewiss nicht geschmälert worden, statt dessen gedenken sie in ihrer ersten Veröffentlichung vom 31. 10. unserer Untersuchungen, deren Publikation als „erste Mitteilung" sich durch unseren Abtransport nach dem entfernten Kriegsschauplatz bis zum 21. 10. verzögert hatte, überhaupt nicht, in dem Schlusssatz ihrer zweiten Mitteilung vom 14. 11. schreiben sie:

„Nach Abschluss dieser Arbeit erhielten wir Kenntnis von der in der Deutschen med. Wochenschr. Nr. 43 von Hübener und Reiter publizierten Mitteilung „Beiträge zur Aetiologie der Weil'schen Krankheit. Die Ergebnisse der Untersuchungen dieser Autoren decken sich im grossen und ganzen in erfreulicher Weise mit den von uns in unserer ersten und vorstehenden Arbeit niedergelegten Resultaten. Nur einige Punkte bedürfen noch weiterer aufklärender Untersuchungen."

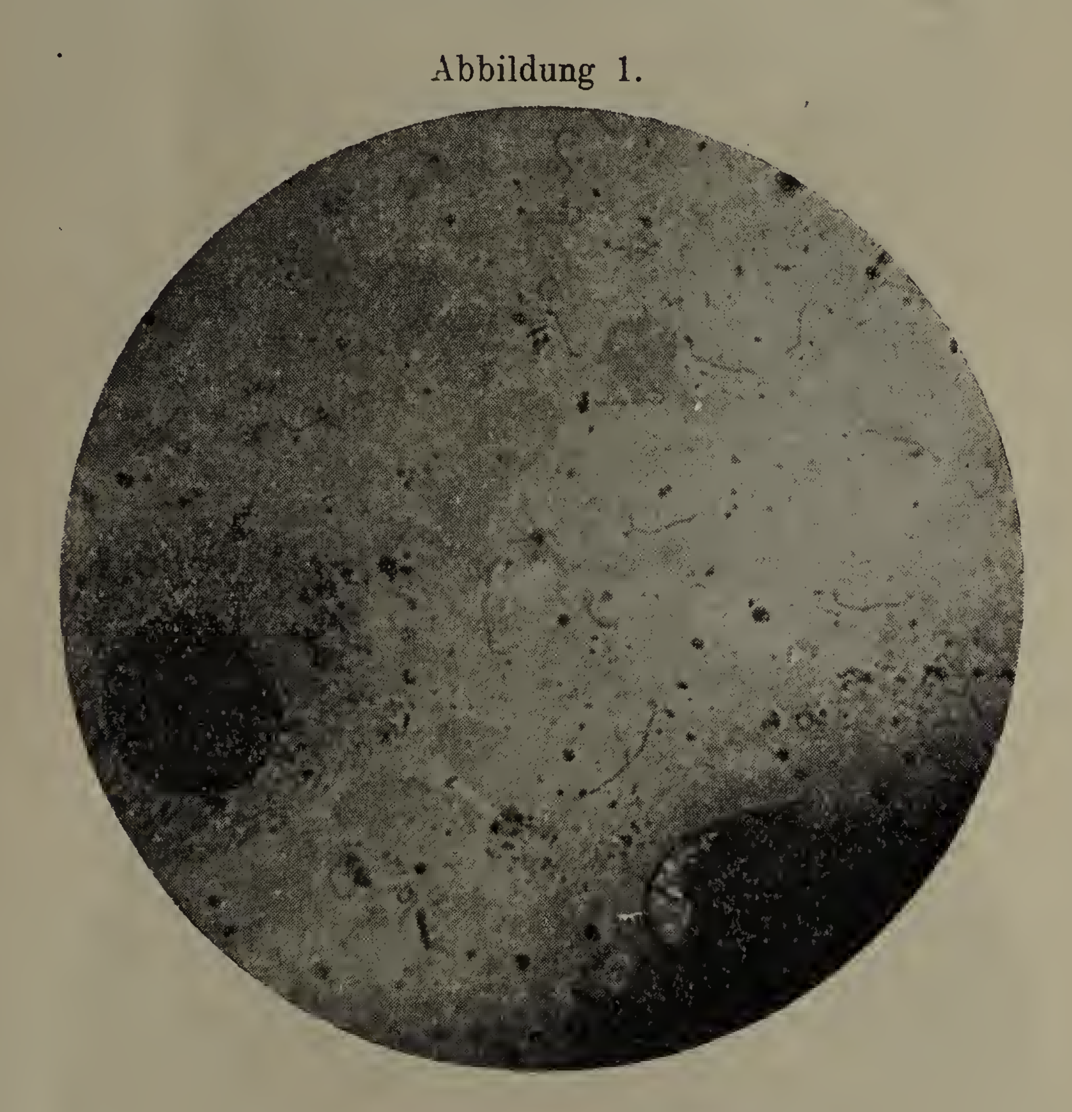
Hierauf zu erwidern, so wie die angeführten Tatsachen und alle weiteren sich anschliessenden Vorgänge und Verhandlungen der Oeffentlichkeit zu unterbreiten, wurden wir durch die Zensur verhindert.

Es ist nicht beabsichtigt in dieser Zeit jene Vorgänge neuerdings wieder aufzurollen, doch könnte Stillschweigen als ein Einverständnis unsererseits aufgefasst werden.

1) Wir haben nie den Anspruch erhoben, den Erreger der Weil'schen Krankheit zuerst als „Spirochäte" erkannt zu haben, haben aber den Erreger als erste gesehen, also entdeckt (1. 9. 1915), haben ihn einer Anzahl von Kollegen als solchen bereits am 2. 9. 1915 demonstriert und beschrieben, klassifizierten ihn aber nicht, da die Giemsapräparate eine Zugehörigkeit zur Klasse der Spirochäten nicht beweisen. (Es gelingt nur die Darstellung von fadenähnlichen Gebilden, nicht von Gebilden mit Windungen.) Erst Zettnow hat endgültig den Spirochätencharakter durch Nachweis der feinen Windungen mittels Färbemethode festgestellt.

Man hätte die Spirochäte auch die „vielgestaltige“ nennen können, denn es gibt wohl keine, die unter so verschiedenen Formen entgegentreten kann, wie die Spirochäte der Weil'schen Krankheit. Die Form scheint ausser von der Art der Darstellung abhängig zu sein vom Krankheitsverlauf, bzw. von der Infektiosität des Virus, die sich in der Lebensdauer der Impftiere nach der Infektion äussert. Sterben die Tiere frühzeitig, ist also das Virus sehr infektiös, dann findet man im Giemsapräparat der Meerschweinchenleberausstriche häufiger mehr kurze Formen. Widerstehen die Meerschweinchen 6—7 Tage der Infektion, so sieht man längere fadenförmige Gebilde, die an kleinste dünne „Würmchen“ er-

Abbildung 1.



innern und durch ihre peitschenschlagähnliche Lagerungen alle möglichen Bilder zeigen können: Es entstehen Oesen, Schleifen und Bügelformen (vgl. Abb. 1). Die Enden der Spirochäte, die eine dicke von 0,2 μ und eine Länge von 6—8—12 μ aufweist, sind entweder leicht zugespitzt oder tragen die obengenannten kleinen Knötchen. Bei der Anfertigung der Ausstriche reissen die Endknötchen oft ab und man stösst dann auf ganze kurze, „geschwänzte“ Knötchen. Zuweilen sind die Spirochäten, die durch Giemsafärbung eine rötliche Farbe annehmen und sich durch gewöhnliche Anilinfarben nicht darstellen lassen, an Nachbarzellen oder Blutkörperchen angelagert. — Leisten die Meerschweinchen der Infektion länger Widerstand und ist die Virulenz des Virus durch Kulturzwischenpassagen herabgesetzt, so zeigt das durch Giemsafärbung erhaltene Meerschweinchenleberausstrichpräparat ein wesentlich anderes Bild. Man trifft dann ziemlich selten auf einzeln liegende, in ihrer Form wohl er-

kennbare Spirochäten, meist finden sie sich zu kleinen oder grösseren Knäulen oder Bündeln zusammengeballt (vgl. Abb. 2).

In nach Giemsa gefärbten Meerschweinchenblutausstrichen trifft man in den ersten Krankheitstagen der Tiere keine Spirochäten an, erst

Abbildung 2.

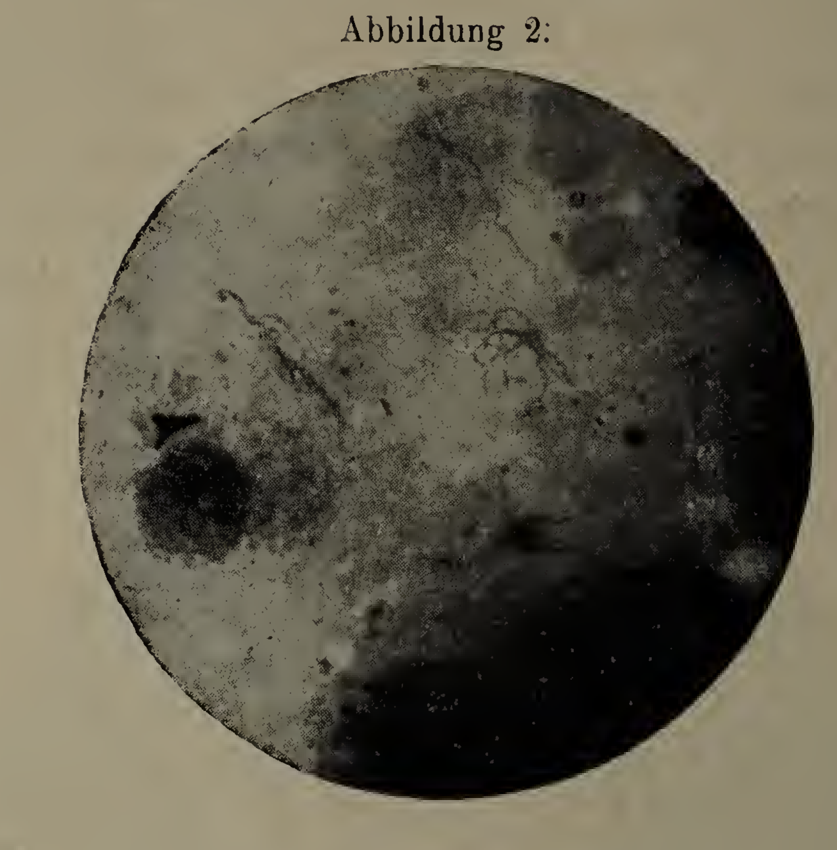
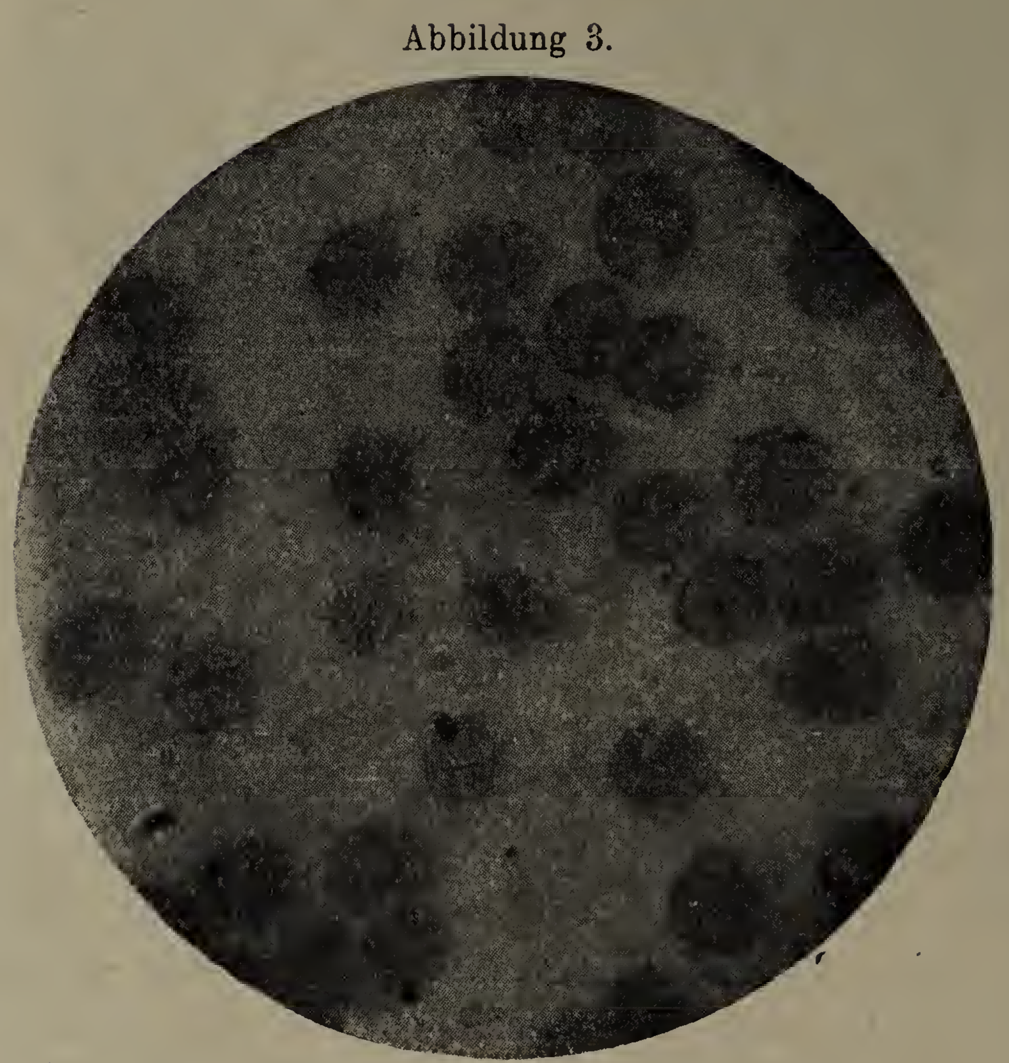


Abbildung 3.



1—2 Tage vor dem Tode, am häufigsten vor dem Exitus, sieht man hier die Spirochäten meist in den oben beschriebenen einzelnen Formen liegen. Auch im Blut kommt es gegebenenfalls zu Aneinanderlagerungen von 3—5 Spirochäten. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass es sich im Blut um Agglomerationserscheinungen handelt (vgl. Abb. 3).

Ganz anders als im Giemspräparat präsentiert sich die Spirochaete nodosa im Levaditischnittpräparat (vgl. Abb. 4 u. 5). Der Stand, bezüglich

Abbildung 4.

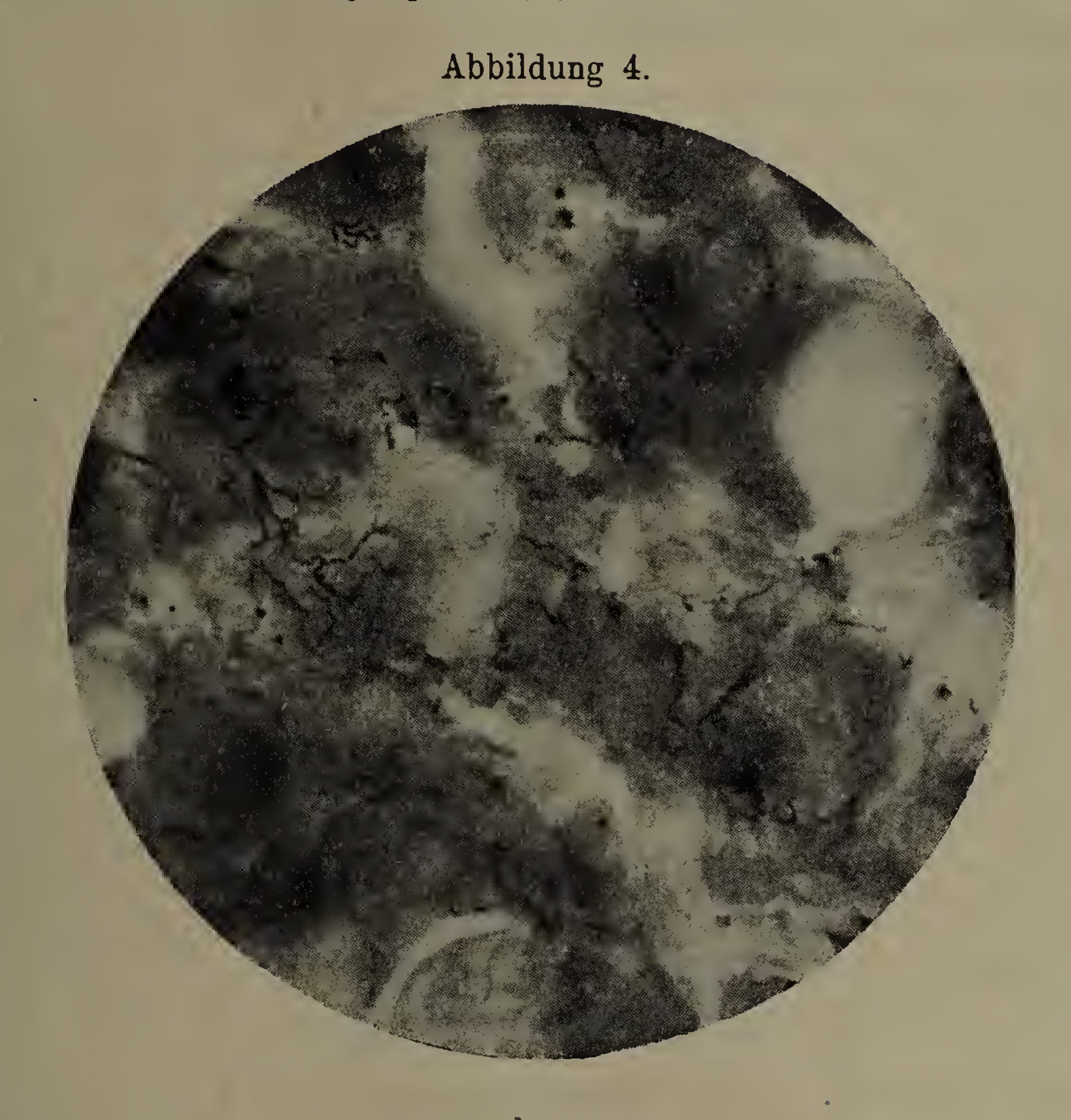
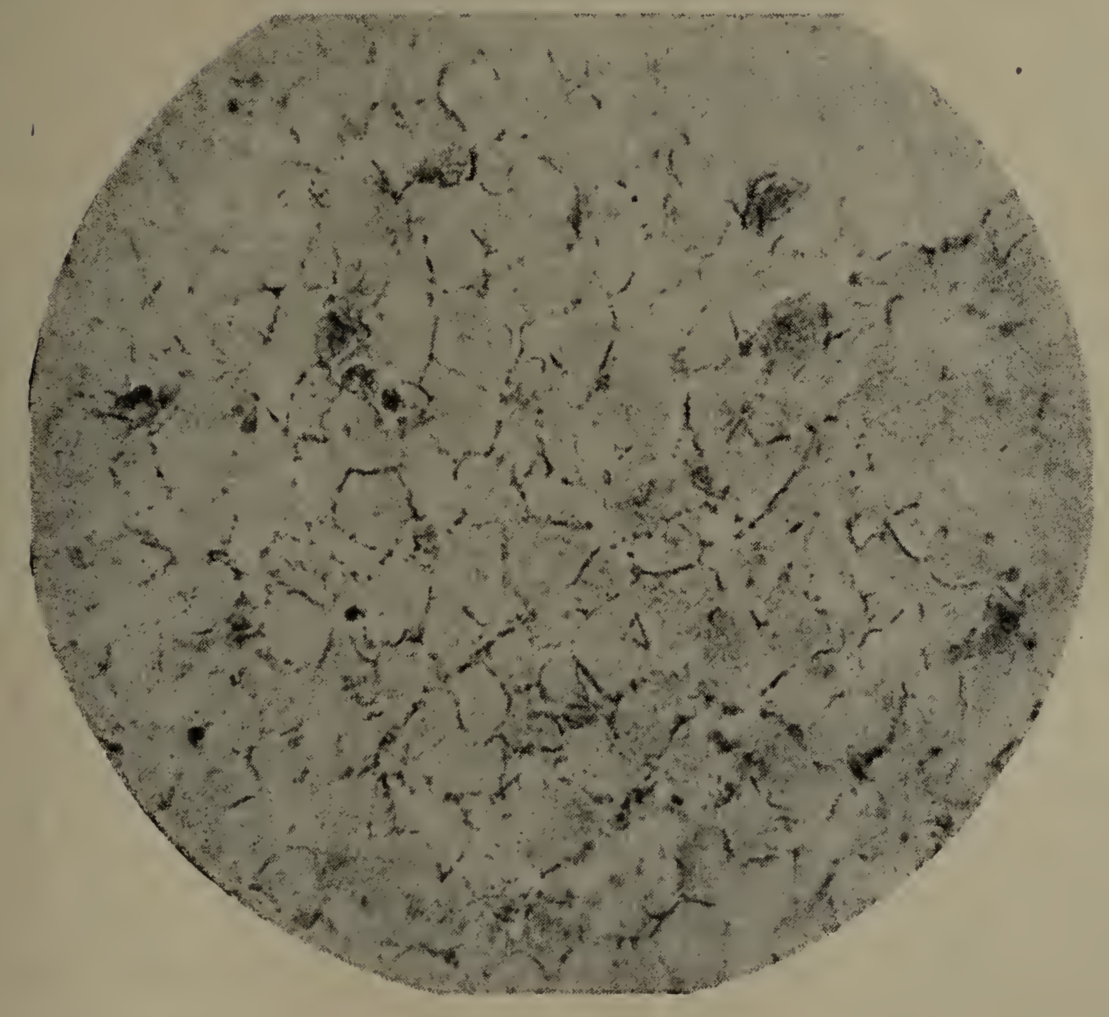


Abbildung 5.



der Lauf der Infektion übt auch auf dieses Bild seinen Einfluss aus: Im allgemeinen erscheint die Spirochäte natürlich viel dicker als im Giemspräparat, auffällig ist, dass die peitschenschlagähnlichen Formen ganz

zurücktreten. In vielen Präparaten ist die Knötchenbildung sehr gut sichtbar. Die Form der nach Levaditi dargestellten Spirochäte ist im allgemeinen in sämtlichen Organen die gleiche, man trifft sie nur mehr oder weniger zahlreich an.

Nach den Angaben Ungermann's, die ich völlig bestätigen kann, gelingt es die Spirochäten bei 36—37° in inaktiviertem und unverdünntem Kaninchenserum, Meerschweinchenserum oder Menschenserum unter Paraffinölabschluss in Reinkultur zu züchten. Während Ungermann unverdünntes Serum verwendet, gebe ich dem mit 4 Teilen Kochsalzlösung verdünnten Serum den Vorzug. Am zweckmässigsten hat sich inaktiviertes 1 : 4 verdünntes Kaninchenserum erwiesen. Eine Weiterimpfung der Kultur gelingt am besten am 5.—8. Tag, an dem der Spirochätengehalt der Kultur am höchsten ist (bis 40—50 Spirochäten im Gesichtsfeld), aber auch später (noch nach 8 Wochen) lässt sie sich häufig fortzüchten.

Beobachtet man eine Reinkultur von etwa 8 Tagen im Dunkelfeld, so sieht man die Spirochäten in „perlschnurartigen" (optisch bedingt durch feinste Windungen) langgestreckten S-Formen, mit einer fast gradlinigen grösseren Mittelstrecke und den beiden kleinen meist in entgegengesetzter Richtung umgeschlagenen Endstrecken. Die Spirochäten drehen sich im lebenden Zustand gern um die Längsachse und zwar um zwei Punkte, die in den Winkeln der beiden Umschlagstellen der Endstrecken liegen. Die Vorwärts- und Rückwärtsbewegung ist dabei gering. Auch Flexionsbewegungen treten gegenüber dieser Rotationsbewegung sehr zurück. Im gewöhnlichen Giemsapräparat haben die Spirochäten in diesem Alter nichts Abweichendes von der oben als Einzelform in Leberausstrichen beschriebenen. Auch in Kulturen kommt es häufig zur Bildung von Knäueln verschlungener Spirochäten.

Durch besondere Färbung gelingt es, die feinen Windungen der Spirochäten zur Darstellung zu bringen, die den mittleren Spirochätenleib bilden. Die beiden abgebogenen Endstrecken laufen spitz zu oder tragen an ihren Enden je ein Knötchen, das das Ende eines die Spirochäte durchlaufenden Fadens bildet. Die Spirochäte besitzt einen Plasmamantel, aus dem das Ende des Mittelfadens nackt hervorsieht und die Endknötchen trägt (Zuelzer).

Teilungsvorgänge der Spirochäten, die man gut in der Kultur beobachten kann, lassen eine Querteilung erkennen. Neben einer Zweiteilung kann es auch zu einer 4- oder gar 5-Teilung kommen. Kurz vor der Trennung tritt eine neue Bildung der Endknötchen ein (Zuelzer). Es ist nicht ausgeschlossen, dass neben dieser Querteilung auch eine Längstteilung statthaben kann, wie zuweilen Spaltungen des Spirochätenendes vermuten lassen.

Beim Altern der Kulturen wachsen die Spirochäten in lange Formen aus (bis 15 μ) und zeigen später (nach 6—7 Wochen) deutliche Zerfallserscheinungen. Hierbei bilden sich zahlreiche nach Giemsa darstellbare

Körnchen, die wohl Degenerationsprodukte der Spirochäten darstellen. (Mit diesen Körnchen hat die Bezeichnung „nodosa“ nichts zu tun.) Eine Weiterimpfung der Kulturen, die keine beweglichen Spirochäten, sondern nur diese Körnchen zeigen, ist bisher nicht gelungen.

Wie zuerst Reiter nachgewiesen, bleibt im gewöhnlichen Brunnenwasser die Spirochäte tagelang lebensfähig, durch Zusatz von 3 pCt. Serum gewinnt man sogar ein günstiges Kulturmedium (Uhlenhuth). Das Verfahren hat sich besonders bewährt zur Herstellung von Massenkulturen.

Um eine gute Darstellung der Spirochäten mit ihren feinen Windungen zu erhalten, verfährt man nach Zuelzer in folgender Weise:

Fixierung: a) Osmiumdämpfe, dann Auswaschen mit Aqua dest. oder
b) warmer Sublimatalkohol oder
c) warmer Methylalkohol.

Färbung: a) mit Giemsafarbe nach Romanowsky: 15 Tropfen Farbe auf 25 ccm aqua dest. plus 5 Tropfen 1 proz. Kaliumkarbonatlösung. Färben 24 Stunden bei 50° oder
b) Altmann'sche May-Grünwaldlösung: 15 Tropfen auf 25 ccm Aqua dest. plus 5 Tropfen 1 proz. Kaliumkarbonatlösung. Färben 24 Stunden bei 30°.

Differenzierung: Mit Azetonxylol bis Grund blassblau, Spirochäten leuchtend rot. (Hoffmann und Habermann differenzieren 1 bis einige Minuten in 25 proz. wässeriger Tanninlösung, Wasserspülung, Trocknen, Zedernöl.)

Tuschepräparat: Einen Tropfen Kultur plus einem Tropfen Tusche, mit Osmiumdämpfen fixieren.

Filtrierversuche durch Berkefeldkerzen scheinen wechselnde Resultate zu geben. Die Ergebnisse der Japaner waren in 50 pCt. positiv, die von Hübener und Reiter in 80 pCt., allerdings bei einer unter Umständen erheblichen Abschwächung des Virus, Uhlenhuth und Fromme hatten keine positiven Ergebnisse. Man darf nach diesen Erfahrungen wohl annehmen, dass kleinste Spirochätenteilchen — vielleicht genügen die lebenden Endknötchen — das Filter passieren können, da ja eine ultramikroskopische Grösse zur Filterpassage garnicht vorzuliegen braucht.

Ueber die Resistenz der Spirochäte liegen folgende Angaben vor: Bei Austrocknung (37°) sterben die Mikroorganismen bereits nach 3 Stunden ab, bei Zimmertemperatur halten sich die Erreger im Urin 2 Tage, in Blutabschwemmung und gefaulter Leber 3 Tage, in defibriniertem Blut 7 Tage (bei 37° sogar 8 Tage).

Durch Sonnenlicht werden angetrocknete Spirochäten (virushaltiges Blut) in 25 Minuten abgetötet. In Wasserkulturen (s. oben) werden sie durch die Sonne in 2 Stunden vernichtet. Durch Einfrierenlassen von virushaltigem Material tritt keine Abtötung ein. Sehr interessant sind die Angaben von Uhlenhuth über den Einfluss des Magensaftes auf die Spirochäten: Salzsäurefreier Magensaft ist unwirksam; Magensaft, der freie Salzsäure enthält, tötet Spirochäten in Kulturen innerhalb 20, in Leberbrei innerhalb 30 Minuten.

Nach Uhlenhuth und Fromme haben Desinfektionsversuche folgendes ergeben: 50° töten in 15 Minuten, 1 proz. Karbol- und Kresolseifenlösung, zu gleichen Teilen mit virushaltigem Blut vermischt, töten in zwei Stunden, Aether und Virusblut $\overline{aa}$ nach einer halben Stunde, 1 proz. Salzsäure plus Virusblut $\overline{aa}$ in 10 Minuten. Es töten ferner Rindergalle (1 : 1), 50 proz. Glyzerinlösung, 5 proz. Sodalösung, 5 proz. Essigsäure, 20 proz. Antiforminlösung, dagegen töteten nicht innerhalb 2 Stunden eine $1^1/_2$ proz. Sublimatlösung (1 : 1).

Die Virulenz des Weil-Virus kann eine sehr hohe sein, denn es gelingt bei intraperitonealer Impfung noch mit 0,001 ccm infektiösen Blutes Meerschweinchen zu infizieren. — Durch Verimpfung von Tiermaterial ist allerdings eine genaue Virulenzbestimmung nicht möglich, da der verschiedene Stand der Infektion, die Anzahl der Spirochäten, Menge der gebildeten Schutzstoffe keine genaue Wertbestimmung gestatten, viel genauere Ergebnisse erhält man beim Verimpfen gleichaltriger Reinkulturen, die im Gesichtsfeld eine bestimmte Menge von Spirochäten aufweisen. Die Virulenz der Kultur schwankt nach ihrem Alter und nach der Anzahl der Kulturpassagen. Ein echtes Toxin wird von den Spirochäten nicht gebildet.

Die Pathogenität der Erreger der Weil'schen Krankheit ist die folgende: Das empfänglichste Tier ist das Meerschwein, es erliegt bei dem üblichen Infektionsmodus in der Regel der Infektion. Kaninchen erkranken, zeigen Gelbsucht, aber nur junge Tiere verenden, bei ausgewachsenen bildet sich der Ikterus langsam zurück und nach der vorhergegangenen starken Abmagerung stellt sich wieder eine Gewichtszunahme ein. Affen zeigen ebenfalls geringe Gelbsucht und mässige Temperatursteigerung: Die Erreger lassen sich durch Verimpfung auf Meerschweine noch etwa 8 Tage nach der Infektion im Blute der Tiere nachweisen. Bei 8 geimpften Affen sahen wir keinen einzigen Todesfall. Ratten erliegen nur vereinzelt der Infektion (Japaner). Die von uns geimpften Ratten (wilde und zahme) starben, doch fehlte stets der Ikterus. Aus den verendeten Tieren konnten von uns Weiterübertragungen auf Meerschweinchen aus äusseren Gründen nicht vorgenommen werden. Wie Uhlenhuth nachgewiesen hat, können Ratten aber die Spirochäte der Weil'schen Krankheit beherbergen, ohne Krankheitszeichen zu geben. Ratten, die nach Impfung mit Weil-Virus eingegangen sind, zeigen keinen charakteristischen Befund, impft man die Organe aber auf Meerschweinchen, so können diese an Weil'scher Krankheit erkranken. Mäuse scheinen empfänglicher zu sein. Pferde zeigen nach der Impfung Abmagerung, überstehen aber die Krankheit, Katzen, Hammel, Ferkel, Ziegen, Hühner und Frösche konnten durch die Verimpfung von Virus nicht sichtbar krank gemacht werden. Ob Hunde empfänglich sind, ist noch nicht sicher festgestellt. Der Mensch dürfte nach seiner Letalität zwischen Meerschweinchen und Kaninchen zu stehen kommen, nach seiner Empfänglichkeit ist er, den gleichen Infektionsmodus vorausgesetzt, wohl

auf die gleiche Stufe wie das Meerschweinchen zu stellen. Auch das Meerschweinchen widersteht der Infektion, wenn diese in einer sehr geringen Menge erfolgt wie z. B. durch Insektenstich oder Verimpfung vereinzelter Kulturspirochäten. Das Krankheitsbild eines so infizierten Tieres ähnelt mehr dem beim Kaninchen beobachteten: Im Vordergrund steht starke Abmagerung und leicht angedeutete Gelbsucht, doch erholen sich die Tiere nach etwa 14 Tagen.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, dass der Effekt der Infektion von der angewandten Methode nicht unabhängig ist: Intraperitoneale, intravenöse, intrakardiale Applikation des Virus haben die kräftigste Wirkung, es folgen subkutane, perorale, peranale, ferner die Infektion durch die skarifizierte Haut, Konjunktiva, durch Insektenstich. Man behauptet, dass auch die intakte Haut von den Erregern durchdrungen werden kann. Nach unseren eigenen Erfahrungen kann man dies keineswegs als erwiesen betrachten, es handelt sich vielleicht bei den vereinzelten positiven Ergebnissen wohl um das Eindringen durch feinste Risse, Schrunden usw. Letzteres ist natürlich sehr leicht möglich.

V. Die Pathologie der Weil'schen Krankheit am Tier.

Der Verlauf der experimentellen, durch intraperitoneale Verimpfung von Reinkulturen oder von Organemulsionen (Leber), die aus kurz vorher an Weil'scher Krankheit verstorbenen Meerschweinchen hergestellt sind, an Meerschweinchen neu erzeugten Weil'schen Krankheit ist der folgende: In den ersten 2—3 Tagen zeigen die Tiere in der Regel keine wesentliche Veränderung, dann verlieren sie aber die Fresslust, sitzen gedrückt im Käfig, zeigen jetzt schon merkwürdige unregelmässige und uncharakteristische Temperaturschwankungen, die Augen verlieren an Klarheit, die Lider sind nicht ganz geöffnet, und das Gewicht der Tiere sinkt. Bei weiterem Fortschritt der Krankheit nehmen diese Erscheinungen zu und besonders die Abmagerung wird augenfälliger. Nach 4 Tagen hat die Konjunktiva meist eine gelbliche Farbe angenommen, es folgt bald unmittelbar, bald einen Tag später eine Gelbfärbung der ganzen Haut, das Fell wird struppig, die Haare lassen sich durch leichten Zug büschelweise auszupfen und an der Haut treten leichte Petechien auf, im Harn lässt sich Eiweiss und Gallenfarbstoff nachweisen. Die Konjunktiva kann jetzt feine Blutungen zeigen, auch an der äusseren Oeffnung der Nase, der Scheide, des Afters sieht man häufig Blutgerinnsel. Das Tier sitzt jetzt ganz struppig, sehr abgemagert, sehr schwach in der Ecke des Käfigs, verkriecht sich unter das Heu und stöhnt laut bei Berührung durch die Nachbartiere, zeitweilig zeigt es eine auffällige Unruhe, in der es planlos im Käfig umherläuft, etwas frisst, wieder weiterläuft und dann in seine hockende Stellung zurückfällt. Der Tod erfolgt meist relativ plötzlich binnen weniger Stunden, nachdem vorher ein Temperaturabfall bis unter 36° eingetreten ist.

Der makroskopische Sektionsbefund ist der folgende: Ikterus der Skleren, Ikterus der Bauch- und Rückenhaut (unter Umständen bis zum Bronzeton gesteigert), Ikterus der Ohren, der Pfoten, des Unterhautzellgewebes, der Sehnen und Knochen, des Peritoneums, der inneren Organe (hauptsächlich der Leber). Kapillare Blutungen in der Haut, der Magen-, Darm-, Blasenschleimhaut, des Peritoneums, der Konjunktiven, des Unterhautzellgewebes (besonders in der Umgebung der Inguinal- und Axillardrüsen), Blutungen an den Nieren, an Herz- und Skelettmuskulatur. Besonders charakteristisch sind die bis linsengrossen Blutungen in den Lungen. Milz ist meist wenig verändert, Leber ist häufig stark geschwollen und zeigt unter Umständen eine schwammig-weiche Konsistenz, Niere und Nebenniere sind ebenfalls geschwollen, letztere dabei im ganzen dunkelrot gefärbt. Die Blase ist mit dunklem bilirubinhaltigen Urin angefüllt. Oft hat das Innere des aufgespannten sezierten Tieres durch die ungeheuren Blutungen ein geradezu blutiges Aussehen, besonders das Unterhautzellgewebe zwischen Bauchhaut und Peritoneum ist manchmal von einem tiefroten, blutig-sulzigen Oedem durchsetzt und das Peritoneum selbst kann ein gleichmässiges blutrotes Aussehen annehmen.

Der Sektionsbefund ist nicht stets der gleiche, einmal steht im Vordergrund der Ikterus, ein andermal die Blutungen.

Mikroskopisch zeigt sich folgendes Bild: In der Leber sind die Blutgefässe stark gefüllt, man sieht kleine Blutungen, Nekrosen, degenerative Veränderungen an den Leberzellkernen, gleichzeitig Regenerationsveränderungen und kleinzellige Infiltrationen.

In der Leber lassen sich die Spirochäten bei Giemsafärbung und mittels der Levaditimethode in der Regel bei allen an der Weil'schen Krankheit verstorbenen Tieren ohne weiteres leicht und oft in grossen Mengen nachweisen. Je nach dem Stand der Infektion und der Virulenz trifft man auch vereinzelt liegende typische Formen oder man sieht sie in grossen Knäueln und Bündeln vielgestaltiger fadenähnlicher event. mit Knötchen besetzter Gebilde liegen. Ist der Spirochätengehalt der Leber besonders reichlich, dann liegen die Spirochäten (Schnittpräparat) in dichten Massen um die Leberzellen in den interzellulären Lymphspalten, in Wand und Lumen der Gallengänge und Blutgefässe. Im Bindegewebe trifft man die Spirochäten seltner, in nekrotischen Herden lassen sie sich nicht mehr intakt nachweisen und auch innerhalb der Leukozyten erscheinen sie meist nur noch als Verdauungsreste.

Falls die Infektion sehr langsam vorgeschritten ist, findet man trotz des ausgesprochenen ikterischen und hämorrhagischen makroskopischen Befundes keine Spirochäten mehr. Sie sind dann wohl durch Antikörperproduktion des Organismus, Phagozyten usw., event. unter Mitwirkung von Gallenstoffen zugrunde gegangen. Merkwürdige kleine stäubchenähnliche, sich mit Giemsa rötlich färbende Gebilde ohne charakteristische Formen bilden wohl dann die Ueberreste der vernichteten Erreger.

Die Milz ist hyperämisch, zeigt kleine Blutungen, viele Makrophagen. Wenig Spirochäten finden sich in Follikeln und Pulpa, mehr in den Gefässen und reichlich an manchen Stellen in und an den Trabekeln (Reinhardt).

In den Nieren besteht starke Hyperämie, Blutungen in Interstitien, Zellinfiltrate in Glomeruluskapseln und in Kanälchen. Ziemlich viel Spirochäten finden sich im interstitiellen Gewebe, unter der Membrana propria, in Wand und Lumen der Kanälchen und Gefässe und in den Glomerulusschlingen.

Die Nebenniere ist hyperämisch, das Gewebe teilweise gelockert, zahlreiche Spirochäten sieht man u. U. unter der Kapsel und entlang den Septen zwischen den Zellhaufen und Zellsäulen der Rinde.

Die Lunge zeigt Hyperämie, beginnende Desquamation und Emigration von Zellen in die durchbluteten Alveolen, in der Wand von Gefässen und Bronchien, im Epithelbelag der Bronchialschleimhaut und im Lumen der Bronchien.

Auch in Muskeln beobachtet man häufig eine massenhafte regellose Einlagerung der Erreger. Nachweisbar sind sie ferner, meist aber nur spärlich, im Knochenmark. Im Blut ist der Spirochätenbefund meist weniger umfangreich, oft sucht man vergebens bis zum zweiten Tage vor dem Tode des Tieres, dann aber nimmt ihre Zahl meist 24 bis 12 Stunden vor dem Exitus erheblich zu und man stösst bei der Durchsicht der Gesichtsfelder von Blutausstrichpräparaten fast in jedem Gesichtsfeld auf ein oder mehrere Exemplare, die dann, wie bereits gesagt, gern zusammen liegen.

Die Erreger der Weil'schen Krankheit befinden sich auch im Urin, im Stuhl und in der Gallenblase. Der Nachweis gelingt hier nicht direkt mikroskopisch, sondern nur durch die Impfung auf das Meerschwein.

VI. Die pathologische Anatomie der Weil'schen Krankheit des Menschen.

Da in Friedenszeiten nur eine sehr geringe Letalität der als echte Weil'sche Krankheit erkannten Fälle beobachtet wurde, ist es verständlich, dass bis in die letzten Jahre hinein nur sehr wenig und das Wenige in noch recht unvollkommener Weise über das pathologisch-anatomische Bild der Krankheit bekannt geworden ist.

Heute kann der pathologisch-anatomische Befund am Menschen als ziemlich geklärt gelten, wenn es auch selten gelang, alle die pathologischen Veränderungen nebeneinander an einem einzigen Falle ausgesprochen zu finden. Hier soll nur das Wichtigste genannt sein.

Am augenfälligsten ist nach Beitzke die diffuse Schädigung der Kapillaren mit sich anschliessenden Blutungen. Je nach dem Sitz dieser Veränderungen äussert sich bereits intra vitam die Schädigung, und hierdurch erklärt sich das mannigfaltige Bild des klinischen Verlaufes. Von den Blutungen können betroffen werden: Schleimhaut der

Mund-, Rachen- und Nasenhöhle, der Magen- und Darmschleimhaut (mit event. Geschwürsbildung), das Gewebe des vorderen Mediastinums, Lunge, Pleura, Bronchialschleimhaut, Herz, Hirn, Leber, Niere, Milz, Dura, Endo- und Epikard, Perikard, Peritoneum, Netz, Konjunktiva, Haut usw.

Wie von Beitzke an der Lunge festgestellt ist, handelt es sich bei den Blutungen um eine Diapedese der roten Blutkörperchen durch die Wände der erweiterten und strotzend gefüllten Kapillaren; eigentliche Zerreissungen liegen nicht vor. Die ausgebreitete Schädigung der Kapillare tritt bereits sehr frühzeitig in Erscheinung, manchmal vor dem Auftreten der Gelbsucht.

Beitzke sieht den Grund für die Blutungen in einer eigenen Schädigung der Kapillaren, Pick betrachtet sie als eine Teilerscheinung der allgemeinen entzündungserregenden Wirkung des im Blute kreisenden Virus auf das Gefässsystem.

Erfolgt der Tod bei bestehendem Ikterus, so begegnet man neben den Blutungen, die das pathologisch-anatomische Bild beherrschen, einer verschieden intensiv ausgeprägten ikterischen Verfärbung aller Organe, einschl. der Haut und der serösen Häute, z. B. Endokard, Epikard, Pleura, Peritoneum, Blase, Schleimhaut des Mundes, des Rachens, der Luftröhre, der Speiseröhre und des Darmes.

An den Organen selbst sind folgende Veränderungen hervorzuheben:

Die Milz ist meist nur wenig vergrössert, die Pulpa ist weich, Blutungen sind auch hier vorhanden; relativ gering ist im Gegensatz zu anderen septischen Allgemeinerkrankungen die geringe Zahl der blutkörperhaltigen Zellen.

Die Leber ist teils nur wenig geschwollen, ihre glatte Oberfläche hat eine gelbbraune bis olivengrüne Farbe, die Leberkapsel ist gespannt, der Leberschnitt zeigt das Bild der trüben Schwellung, in der Glisson'schen Kapsel, über das ganze Organ verbreitet, besteht leichte Rundzelleninfiltration.

Mikroskopisch fällt nach Beitzke die verschiedene Grösse der Leberzellkerne auf, von denen einige „ballonartig" aufgetrieben sind. Die um die Zentralvene gelegenen Leberzellen enthalten braunen oder grünen körnigen Gallenfarbstoff, die Kupffer'schen Sternzellen sind fast durchweg verfettet, die perikapillären Lymphräume sind in der Regel erweitert, das Gefüge der Leberzellen zuweilen merklich gelockert und zellige Infiltrationsherde finden sich im Pfortaderbindegewebe.

In älteren Fällen scheinen sich nach Herxheimer auch regenerative Vorgänge abzuspielen, denn er konnte merkwürdig viele Mitosen und Zellen mit 2—3 Kernen feststellen, so dass man bei günstigem Krankheitsverlauf im Gegensatz zur akuten gelben Leberatrophie wohl die Wahrscheinlichkeit einer restitutio ad integrum annehmen dürfte. Aehnliche Beobachtungen konnte Hart machen.

Dass die Leberveränderungen auch das mikroskopische Bild einer akuten gelben Leberatrophie mit weit vorgeschrittener Atrophie des Leber-

gewebes annehmen kann, haben Pick und Hart mitgeteilt, daher liegt der von Benda ausgesprochene Gedanke eines gelegentlichen Zusammenhangs der Weil'schen Krankheit mit der akuten gelben Leberatrophie, deren Aetiologie sicher nicht einheitlich ist, nahe.

Die Ursache des Ikterus sieht Beitzke in der Schädigung des Lebergewebes und in dem wohl auf toxischen Einflüssen begründeten, sich durch die Erweiterung der perivaskulären Lymphräumen kundgebenden Oedemen. Die Schädigung der Leberzellen stört die Absonderung der Galle, das Oedem presst die Leberzellen zusammen, saugt gleichzeitig die dort bereitete Galle aus und macht sie so den Körpersäften zugängig.

Die grüngelb verfärbten Nieren sind auffallend gross und zeigen an der Oberfläche unregelmässige dunkelrote Flecken, die sich teilweise an seitliche Einrisse der Nierenrinde anschliessen. Die Schnittfläche ist grüngelb und stark getrübt.

Mikroskopisch besteht nach Beitzke eine trübe Schwellung der gewundenen Kanälchen und ansteigenden Schleifenschenkel. Viele Epithelzellen zeigen beginnenden Zerfall oder sind völlig nekrotisch und gallig verfärbt. In den Malpighi'schen Kapselräumen und gewundenen Kanälchen, die nach Herxheimer hyaline Entartung zeigen, befindet sich geronnenes Eiweiss, in Rinde und besonders im Mark stets gallig verfärbte Zylinder. Im Zwischengewebe, um die Bogengefässe und zwischen den Harnkanälchen von Mark und Rinde sind zahlreiche kleine Blutungen und Zellinfiltrate, die aus grossen Lymphozyten, aber auch neutrophilen und eosinophilen Leukozyten gebildet zu sein scheinen.

Besonders charakteristische Veränderungen weist die Skelettmuskulatur (insbesondere Wadenmuskulatur) auf. Hier fand Beitzke an den verschiedensten, ganz verstreut liegenden Stellen kleinste Entartungsherdchen, die stets nur das Stück einer Faser oder mehrerer benachbarter Fasern, aber keine ganzen Muskelabschnitte befallen.

Pick konnte im Gegensatz zu Beitzke ausgedehntere wachsartige bzw. hyaline Degenerationen grösserer zusammenhängender Fasergruppen und Zerfall dieser in schollige Bruchstücke feststellen und sah daneben hydropische oder wabige Degenerationen aufgetriebener Muskelfasern, interstitielle Blutungen, Wucherungen der Sarkolemmkerne und Bildung von Granulationsgewebe.

In der Haut kommt es nach Pick zu zelliger Infiltration um die Arteriolen und Kapillaren der Kutis bis in die Papillen; diese Veränderungen können nach Pick als pathognomonisch für die Weil'sche Krankheit gelten.

Von den übrigen krankhaften Organveränderungen sollen noch genannt sein: eine Schwellung der oberen Lymphdrüsen, infarktähnliche Herznekrose, Blutungen und Entzündungsprozesse im Pankreas, das auffallend schlaff erscheint, Schleimhautnekrosen in der Dickdarmschleimhaut (event. Tod durch Darmblutungen!).

Hertel hat beim Menschen Blutungen in der Augenbindehaut, im Augeninnern, besonders Uvealtraktus und der Optikusscheide festgestellt. Es wurde ferner eine katarrhalische Reizung der Bindehaut, Iritis, Glaskörperabszesse und Panophthalmie beobachtet.

Miller fand das lymphatische Gewebe der Tonsillen hochgradig hyperämisch, zuweilen durchblutet und im Bereich des Kryptenepithels multiple, flache miliare Blasen, darin Leukozyten, Rundzellen, Erythrozyten und vereinzelte Plasmazellen.

Die Weil'sche Krankheit ist also nach dem pathologisch-anatomischen Befund als eine septische Allgemeinerkrankung aufzufassen, die ihr besonderes Gepräge durch allgemeine Gelbsucht, massenhafte kleine Blutungen in allen Gewebssystemen, schwere Schädigungen der Unterleibsorgane, besonders der Leber und Niere, und Entartung der Skelettmuskulatur enthält.

Durch die Untersuchungen von Beitzke, später von Herxheimer u. a. ist es gelungen, auch in den Organen von Menschen, die an Weil'scher Krankheit gestorben waren, die Spirochaete nodosa nachzuweisen. Beitzke fand, allerdings erst nach langem Suchen, die Spirochäte in dem Muskel und später in den Leberzellen eines anderen Falles. Diese positiven Spirochätenbefunde Beitzke's konnte Herxheimer in der Leber bestätigen, er fand die Erreger ferner in einer grösseren Menge in der menschlichen Niere, im Bereiche der gewundenen Harnkanälchen liegend. Oft lagen mehrere Spirochäten in einem Gesichtsfeld und zeigten flache Windungen „mit Unregelmässigkeiten und mit Verdickungen besonders an den Enden, die den Spirochäten den Beinamen nodosa eingebracht hatten."

VII. Das Wesen der Weil'schen Krankheit.

Nach dem klinischen Verlauf der Weil'schen Krankheit, nach den Sektionsbefunden des Menschen und nach den Erfahrungen, die man auf experimentellem Wege am Tier machen kann, müssen wir die schon von Weil ausgesprochene Ansicht, dass die Weil'sche Krankeit eine akute Infektionskrankheit ist, heute als durchaus bewiesen betrachten. Wir wissen heute, dass es ein ganz spezifischer Mikroorganismus ist, der die Weil'sche Krankheit erzeugt und dass sich dieser Erreger in allen Organen des befallenen Organismus nachweisen lässt, da er durch die Körpersäfte in sämtliche Organe geleitet wird. Wir haben das Bild einer Spirochätenseptikämie vor uns. — Je nachdem es sich um einen Organismus handelt, der für die Fortentwicklung des Parasiten günstige oder ungünstige Lebensbedingungen bietet, ist die Entwicklung des Krankheitsbildes ein verschiedenes. Nehmen wir zunächst das letztere an, dann wird es zwar im Körper wohl anfangs zu einer Vermehrung der Spirochäten kommen, denn diese lassen sich ja mit Leichtigkeit durch weitere Tierimpfung noch mehrere Tage nach der Infektion nachweisen, dann aber wird die Möglichkeit des positiven Befundes eine geringere: die Keime sind aus

der peripherischen Blutbahn verschwunden. Die Tiere sind zwar zunächst noch krank, sie erholen sich jedoch langsam und nehmen an Gewicht wieder zu. Die Vernichtung der Mikroorganismen erfolgt wohl zunächst durch spezifische Antikörper, die im Anschluss an die Infektion vom Organismus gebildet wurden. Die noch im Körper vorhandenen Mikroorganismen verfallen langsam der Auflösung und es ist wohl kein Zufall, dass man in Spättodesfällen der Menschen die Spirochaete nodosa sehr selten bzw. nicht mehr in der Leber nachweisen kann, dass man sie dagegen dann häufiger in der Niere antrifft, die wohl als Ausscheidungsorgan wirkt, und diese Ausscheidung kann, wie namentlich japanische Beobachtungen bewiesen haben, noch 6—8 Wochen nach der Entfieberung anhalten. Bei Mensch und Tier scheinen die Verhältnisse im Prinzip ganz gleichartig zu liegen: stirbt das Tier auf dem Höhepunkt der Krankheit, im „optimalen" Infektionszustand, dann findet man Spirochäten reichlich in allen Organen, hauptsächlich in der Leber, die vielleicht als eine Art Filter funktioniert. Widersteht der Organismus der Infektion längere Zeit, wird der optimale Infektionsstatus gewissermassen überschritten und machen sich Heilungstendenzen fühlbar, dann scheint langsam eine Vernichtung der Spirochäten einzutreten und man kann vielleicht die merkwürdige Knäuel- und Bündelbildung, die zuweilen wie Verfilzungen aussehen, ferner das gehäufte Auftreten der dann besonders häufigen Spirochätenkörnchen schon mit zu den beginnenden Heilungsvorgängen, bzw. zu der Degeneration der Spirochäte rechnen. — Ist der Organismus im Stande die Spirochäten ganz zu vernichten, so haben wir dann das Bild des spirochätenfreien Leberbefundes besonders langlebiger Tiere trotz des sonst typischen Ikterus und umfangreicher Hämorrhagien vor uns. — Wenn trotz dieser „Heilungsvorgänge" die Tiere (oder Menschen) sterben, so liegt die Ursache vielleicht gerade in dem massenweisen Zugrundegehen der Spirochäte, also in einer Endotoxinwirkung.

Auf Grund des Krankheitsverlaufes und des pathologisch- anatomischen Befundes muss man ohne Zweifel zweierlei Schädigungen in Betracht ziehen: Die lokalen, die in unmittelbarer Nähe der Spirochäten selbst entstehen, und die allgemeinen, die teilweise durch die lokalen direkt oder indirekt bedingt sind.

In der Empfänglichkeit steht, wie bereits gesagt, der Mensch wohl ziemlich auf der gleichen Stufe wie das hochempfängliche Meerschwein, bezgl. des Krankheitsverlaufes und der Sterbewahrscheinlichkeit ist er dem Kaninchen näher. Durch letzteres Verhalten erklären sich zwanglos die merkwürdigen Verhältnisse des Spirochätenbefundes. Wie wir gezeigt haben, gelingt der Nachweis des Erregers im Menschen hauptsächlich in den ersten Tagen der Krankheit (das Vorhandensein von Ikterus ist hierfür völlig belanglos) und zwar nicht direkt mikroskopisch, sondern nach Verimpfung relativ grosser Blutmengen auf

das hochempfängliche Meerschwein — also durch eine Art Anreicherung. In der Regel verschwinden demnach die Keime im Menschen schon kurze Zeit nach der Infektion aus dem Blut und es gelingt nach dem 12. Tag, auch nicht während der Rezidive, der Nachweis der Erreger kaum mehr — wohl eine Folge der Immunkörperbildung. Die Mikroorganismen sind jedoch noch später in den inneren Organen zu finden, ja sie scheinen sogar erst im späteren Verlauf der Infektion in diesen aufzutreten, wie der Nachweis der Spirochäten im Urin des Patienten durch den Tierversuch erst am 12. Tag bis zum 63. Tag nach der Infektion bezeugt. Der differente Spirochätenbefund im Menschen (vgl. Beitzke und Herxheimer) erklärt sich so ganz einfach: Die Spirochäten sind nach der Infektion zunächst im Blut vorhanden, aus diesen werden sie durch die Immunkörperbildung vertrieben, bzw. vernichtet, in der Zwischenzeit haben sie sich aber über den ganzen Organismus verteilt und an gewissen Prädilektionsstellen (z. B. Leber, Muskel usw.) niedergelassen. Aber auch in diesen Organen werden sie nach längerem Bestehen der Krankheit vernichtet und finden sich daher am spätesten nur noch in den Ausscheidungsorganen des Körpers, — in den Nieren, von denen sie in den Urin gelangen und hier noch weiter während eines Rezidivs bis zum 42., ja sogar bis 63. Krankheitstag nachgewiesen werden können. Der Spirochätenbefund bei der Sektion entspricht der Länge der Zeit, die seit der Infektion verflossen ist.

VIII. Immunität bei Weil'scher Krankheit.

Wie schon aus der oben besprochenen Pathogenität der Spirochaete nodosa für die verschiedensten Tiere hervorgeht, gibt es solche, die gegen die Weil'sche Krankheit schutzlos sind, und andere, die eine hohe bzw. absolute Immunität gegen die Infektion besitzen. Sehen wir nun ganz ab von diesen Extremen, so finden wir bei der gleichen Art häufig eine wechselnde Immunität ausgeprägt wie z. B. bei Ratten und Mäusen. Interessant ist das Verhalten der Kaninchen: In der Regel überstehen, allerdings nach langem Kranksein, erwachsene Tiere die Krankheit, während jüngere der Infektion erliegen. Es muss also während des Wachstums sich eine immer grösser werdende Immunität ausbilden, wie wir es ja auch vom Verhalten der Kaninchen gegenüber anderen Infektionen kennen. Aber auch bei dem hochempfänglichen Meerschweinchen müssen wir bestimmte Schwellenwerte der Infektion annehmen. Das beweist die Möglichkeit, Meerschweinchen mit schwachvirulenten lebenden Kulturspirochäten gegen eine spätere Infektion mit hochvirulentem Tierpassagestamm zu schützen. Die Immunität solcher gesund gewordener Kaninchen und Meerschweinchen ist auf die erste folgende Generation vererbbar (Uhlenhuth). Mit abgetöteten Spirochäten gelingt der Schutz nicht, auch nicht immer dadurch, dass man die Infektionsdosis mit lebenden vollvirulenten Spirochäten sehr

klein wählt, wie beispielsweise bei Insektenübertragungsversuchen, bei denen die Tiere zwar erkranken und stark abmagern, in der Regel aber nur eine leicht angedeutete Gelbsucht der Skleren zeigen, die bereits nach wenigen Tagen mit der gleichzeitigen Erholung des Tieres wieder völlig verschwindet. Solche Tiere waren merkwürdigerweise gegen eine spätere Infektion mit einer bestimmten Dosis von vollvirulentem lebenden Virus häufig nicht geschützt. Doch dürften für die Reinfektionsdosis allerdings gleichfalls bestimmte Schwellenwerte Geltung haben, so dass die Schutzlosigkeit solcher Tiere gegen die Infektion nur eine relative sein könnte.

Viel einfacher als die aktive Immunisierung arbeitet die passive: 0,01 Rekonvaleszentenserum schützt in der Regel gegen 1 ccm Virus bei gleichzeitiger Applikation, und 1—2 ccm Rekonvaleszentenserum schützt noch gegen die gleiche Virusdosis, wenn es drei Tage vor der Infektion oder sechs Tage nach der Infektion injiziert wird. 0,01 Kaninchenimmunserum schützt gegen 1,0 Virus bei gleichzeitiger Applikation. (Schon nach einer Injektion von 50 ccm Leberbrei lässt sich bei Kaninchen gegebenenfalls ein Titer von 1 : 200 erzielen.) Einen Anspruch auf absolute Genauigkeit kann diese Titerbestimmung allerdings nicht machen, da „1 ccm Virus" ein ganz unsicherer Faktor ist. Besser ist die von den Japanern empfohlene Wertbestimmung mit Kulturen, deren Gehalt an Spirochäten vorher genau bestimmt ist. Da auch hierbei die Virulenz nicht berücksichtigt wird, hat auch dieses Verfahren nur einen bedingten Wert.

Man hat versucht die Immunitätsvorgänge zu diagnostischen Zwecken zu verwenden, doch sind a priori hierbei enge Grenzen gesetzt, da die Bildung von Antikörpern relativ langsam erfolgt. Man könnte also kaum vor dem 12.—14. Tag eine positive Reaktion erwarten, bis dahin hat aber in der Regel die Diagnose der Weil'schen Krankheit an Schwierigkeit verloren. Eine grössere praktische diagnostische Bedeutung dürfte daher allen Immunreaktionen bei der Wei'schen Krankheit kaum zukommen. Von diesem Gesichtspunkte aus ist die Prüfung auf Agglutinine und Lysine in vitro und in vivo zu bewerten. Die eindeutigsten Ergebnisse liefert die Pfeiffer'sche Reaktion, die man noch insofern modifizieren kann, als man die Wirkung der Injektion von Weil-Kultur plus fraglichem Immunserum auf das Tier abwartet. Im Eintreten bzw. Nichteintreten der Krankheit besitzt man ein vorzügliches objektives Kriterium, das angibt, ob der betreffende Patient an Weil'scher Krankheit leidet, bzw. gelitten hat oder nicht. Durch Anordnung der Untersuchung mit fallenden Mengen Serum lässt sich ausserdem die Höhe der z. Z. vorhandenen Immunkörper austitrieren.

Zur Anstellung der Reaktion werden je 2 Tropfen lebender Kultur mit je 2 Tropfen fraglichem aktivem Serum in fallenden Mengen 1 : 1, 1 : 4, 1 : 8 bis 1 : 64 gemischt, 18 Stunden bei ungefähr 32^{0} in Kapillaren oder im verkitteten Deckglas bebrütet und dann im Dunkelfeld betrachtet (Inaktives Serum lässt sich durch aktives Normalmenschen- oder Meer-

schweinchenserum reaktivieren.) Bei positivem Ergebnis sieht man durch Verklebung der Spirochäten Knäuelbildung, daneben durch Zerfall das Entstehen grosser Schollen feinster Granula, während die Spirochäten nach 18 Stunden meist völlig verschwunden sind.

Es kann dieses Verfahren unter Umständen in den Fällen von Weil'scher Krankheit sehr wertvoll sein, die ohne Gelbsucht verlaufen.

Genaue Angaben, wie lange nach überstandener Infektion Immunstoffe im Blute kreisen, liegen zur Zeit noch nicht vor, doch dürfte man mit Sicherheit auf eine Anwesenheit von mindestens mehreren Monaten nach der Infektion rechnen können. In einem Falle gelang der Nachweis noch nach 22 Jahren (Bäumler-Uhlenhuth).

Es lag nahe, die auf experimentellem Wege gewonnenen Erfahrungen über die Immunitätsvorgänge bei der Weil'schen Krankheit praktisch zu verwenden: Eine aktive Immunisierung bot nach diesen wenig Aussicht und hat bei dem stets vereinzelten Vorkommen der Weil'schen Krankheit kaum eine Berechtigung. Da durch abgetötete Spirochäten im Tierversuch kein Schutz erzielt wurde, und die Zuführung lebender Spirochäten selbst in abgeschwächtem Zustand nicht ohne grosse Bedenken empfohlen werden kann, wird für praktische Zwecke die aktive Immunisierung kaum in Betracht gezogen werden dürfen.

Bei weitem günstiger liegen die Verhältnisse bei der pasiven Immunisierung. Erfolgreich wirkt, wie oben berichtet, die Injektion von Rekonvaleszentenserum, nur dürfte diese Methode eine grössere Verbreitung kaum finden.

Die Japaner verwendeten zuerst Ziegenimmunserum, später wurde Hammel- und Eselimmunserum benutzt. — Um grössere Mengen von Immunserum zu gewinnen immunisieren Uhlenhuth und Fromme innerhalb von 8 Monaten bis 2 Jahren Hammel und Pferde mit steigenden Dosen von 100—1000 ccm Meerschweinschenorganbrei, der durch Zerkleinern von ganzen infizierten Tieren gewonnen wird.

In allen Fällen hat die Applikation der Immunseren möglichst frühzeitig zu erfolgen, am besten noch vor dem Auftreten des Ikterus.

IX. Die Epidemiologie der Weil'schen Krankheit.

Beinah lückenlos sind heute unsere Kenntnisse über das innere Wesen der Weil'schen Krankheit und dabei handelt es sich fast überall um Erfahrungen, die erst in neuster Zeit in reichem Masse gesammelt werden konnten. Anders auf dem Gebiete der Epidemiologie. Wir müssen noch heute gestehen, dass wir in diesen Fragen noch recht wenig Antworten erhalten haben, die den Anspruch auf Gewissheiten erheben könnten.

In fast allen Mitteilungen über die Weil'sche Krankheit wird ganz allgemein betont, dass die Diät keinerlei Einfluss auf den Ausbruch der echten Weil'schen Krankheit besitzt. Fast sämtliche Berichte stimmen dagegen darin überein, dass die Erkrankungen beinah stets in den

gleichen Orten angetroffen werden wie z. B. in Metz, Ulm, Einbeck, Hildesheim, Magdeburg, Neisse, Braunschweig, Strassburg usw., und auch die Erfahrungen dieses Feldzuges bestätigen die Beobachtungen des Vorkommens der Krankheit in ganz bestimmten Gegenden. Es wird ferner betont, dass dem Wasser in seiner Verwendung zu Badezwecken im Freien eine hohe Bedeutung für den Ausbruch der Weil-schen Krankheit zuzusprechen ist: Es wurden Wahrnehmungen gemacht, dass das Baden und Schwimmen von Einfluss sein muss, denn es erkrankten von Regimentern nur die badenden Kompagnien und eine Epidemie erlosch, sobald das Baden eingestellt wurde.

Die Feststellung, dass bei Benutzung des gleichen Flusses zu Badezwecken die Badenden der Militärbadeanstalten erkrankten, dagegen die in der am gleichen Fluss gelegenen Zivilbadeanstalt (z. B. Hildesheim) nicht, schien zu beweisen, dass die Infektion in Badeanstalten nicht in der Benutzung des Flusswassers selbst begründet sein konnte, zumal da in diesem Fall die Militärbadeanstalt sogar stromaufwärts gelegen war; auch hatte sich einwandsfrei erkennen lassen, dass Abwasserzuflüsse oberhalb der Badeanstalten für das Auftreten der Weil'schen Krankheit gänzlich belanglos waren. Hecker und Otto wiesen darauf hin, dass die Umgebung der beiden nicht weit von einander gelegenen Badeanstalten im Wesen von einander ganz verschieden sei, sie machten darauf aufmerksam, dass, während die Umgebung der Zivilbadeanstalt trocken und frei lag, die Nachbarschaft der Militärbadeanstalt mit ihren Weidenanpflanzungen, die dschungelartig von zahlreichen kleinen Gräben durchzogen waren — also ein sumpfiges Gelände darstellte —, vielen Insekten reichlich Gelegenheit zu Brutplätzen bot und dass man wohl berechtigt sei, diesen Verhältnissen eine für die Verbreitung der Weil'schen Krankheit mitbestimmende Bedeutung zuzusprechen. Diese Anschauung schien um so begründeter, als in Magdeburg und Braunschweig, wo in der Umgebung der alten Badeanstalt die gleichen Zustände herrschten, nach Verlegung dieser Anstalten auf das andere Ufer, an dem kein derartiges Gelände vorhanden war, die Weil-Erkrankungen sofort sistierten. Eine weitere interessante Beobachtung war, dass in der Militärbadeanstalt Rastatt und Hildesheim Erkrankungen nur bei Leuten auftraten, die am Tage gebadet hatten. Verlegte man die Badezeit auf die Abendstunden, dann ereigneten sich keine weiteren Krankheitsfälle. Diese Tatsache deutete darauf hin, dass wohl nur solche Insekten als Vermittler der Infektion in Frage kommen konnten, die nur während der heisseren Tageszeit, nicht aber während der kühleren Abendstunden umherflogen und stachen.

Die Beobachtung, dass mehr Militärschwimmer als Militärnichtschwimmer und Zivilpersonen erkrankten, konnte man durch eine die Infektion begünstigende grössere körperliche Arbeit, resp. einen schonenderen Schwimmunterricht bei Zivilpersonen erklären. Man kann ausserdem annehmen, dass die Insekten durch die mehr oder weniger lange im Freien

verweilenden nassen nackten Körper angezogen werden und dass bei Zivilpersonen, die im Gegensatz zu den Soldaten in der Mehrzahl Bademäntel benutzen, die Gelegenheit zum Stechen eine geringere ist.

Die Wahrnehmung, dass unter der Zivilbevölkerung Fleischer recht häufig an Weil'scher Krankheit leiden, dürfte mit dem Andrang von Fliegen bei der Ausübung ihres Berufes und durch das Arbeiten mit nackten Armen zu deuten sein, dagegen erscheint die Verknüpfung von Impfungen mit einer etwa 2 Monate später auftretenden Ikterusepidemie (Icterus catarrhalis?) einer Kritik kaum Stand halten zu können.

Weitere interessante Einblicke in die Epidemiologie der Weil'schen Krankheit bieten die Angaben von Wassilieff und die Mitteilungen der Sanitätsberichte über das jahreszeitliche Vorkommen. Wassilieff (zit. nach Hecker und Otto) berichtet über 53 Fälle, von denen sich über die Hälfte in den Monaten Juni (8), Juli (8) und August (18) ereigneten.

Noch deutlicher erscheint das gehäufte Auftreten der Weil'schen Krankheit nach den Sanitätsberichten von 1905/06, 1906/07 und 1907/08. Auch hier zeigte sich in allen drei Jahren ein auffälliges Sichhäufen der Fälle in den Monaten Juni, Juli und August, während in der übrigen Zeit des Jahres nur ganz vereinzelte Fälle zur Meldung kamen.

Dass auch die Temperatur einen gewissen Einfluss auf das Vorkommen der Weil'schen Krankheit hat, kann man aus dem Monatsmittel der Epidemien in Hildesheim 1897, Neisse und Braunschweig 1899 und Neisse 1900 schliessen. Die Temperatur und Morbiditätskurve laufen nicht gleichzeitig, sondern die erstere ist der zweiten um mehrere Wochen voraus, eine Erscheinung, die wir von der Malaria ebenfalls kennen. Hecker und Otto fragen, ob man wie dort auch bei der Weil'schen Krankheit an einen ätiologischen Zusammenhang denken soll. Die Tatsache dieses Verhaltens lässt uns jedenfalls die Annahme einer gewissen Abhängigkeit des Auftretens der Weil'schen Krankheit von dem Anstieg der Temperatur nicht ohne weiteres von der Hand weisen und bestärkt uns in der Ansicht, dass für die Uebertragung der Weil'schen Krankheit vielleicht gewisse Insekten, die an bestimmte äussere Lebensbedingungen (z. B. Temperatur, Sonne, feuchte Umgebung usw.) gebunden sind, in Betracht gezogen werden müssen. Dass in heissen Sommern die Weil-sche Krankheit häufiger auftritt, als in kühleren, spricht ebenfalls für einen Zusammenhang. Die Zeitdifferenz zwischen Temperaturanstieg und Ausbruch der Krankheit findet zwanglos ihre Erklärung durch die Entwicklung der Insekten einerseits und der Inkubationszeit andererseits.

Die Richtigkeit dieser Annahme vorausgesetzt, erhebt sich die Frage, welche Insekten wohl als Ueberträger der Weil'schen Krankheit anzusprechen sind. Das Vorkommen der Krankheit an bestimmten Orten bzw. in bestimmten Gegenden bei Personen, die nicht in enge Berührung mit einander treten, lässt zunächst nicht an Flöhe, Läuse, Wanzen usw. als Ueberträger denken, sondern mehr an geflügeltes Un-

geziefer: an Stechfliegen und Stechmücken. Wie schon anderenorts erwähnt, spricht manches gegen eine Beteiligung der Stechmücken (z. B. grosse Feinheit der Stechorgane, Verspritzung der scharfen Ameisensäure beim Stich usw.). Auch ist die Biologie der Spirochäten keineswegs in Vergleich zu setzen mit der des Malariaparasiten, es liegen im Gegenteil die Vermehrungs-, Entwicklungs- und Uebertragungsverhältnisse ganz anders als beim Erreger der Weil'schen Krankheit.

Bezüglich der Stechfliegen musste zunächst das Experiment entscheiden und diese sind positiv ausgefallen: Bei dem Versuch der Uebertragung durch Tabanus, Haematopota pluvialis, Chrysops coecutiens und Stomoxys calcitrans (s. Abb. 6) gelang mir die Infektion mit der Haematopota pluvialis. Prüft man, ob die Lebensbedingungen dieses Insekts mit den oben gelegentlich des Vorkommens der Weil'schen Krankheit beobachteten Tatsachen in Uebereinstimmung

Abbildung 6.



1 = Tabanus bromius. 2 = Haematopota pluvialis. 3 = Chrysops coecutiens. 4 = Stomoxys calcitrans.

zu bringen sind, so muss man zugeben, dass schon vom rein biologischen Standpunkt kein anderes der genannten Insekten mit grösserer Wahrscheinlichkeit als Vermittler in Betracht gezogen werden kann. Auch die anderen entwickeln sich zwar mit Vorliebe im wasserreichen Gelände (ausgenommen die Stomoxys) und treten im Hoch- und Spätsommer (etwa Juli bis September) auf, die Tabanusart befällt aber mit Vorliebe das Vieh, die Chrysops ist relativ selten und die Stomoxys, die ihre Entwicklung im Stalldung durchmacht, kommt vorzugsweise in geschlossenen Räumen vor. Die Hämatopota schwärmt meist nur bei Tage, bevorzugt dabei den Sonnenschein und zeigt sich abends viel seltener. Schon für eine rein mechanische Uebertragung, die experimentell bisher gelungen ist, liegen die Verhältnisse bei der Hämatopota besonders günstig, da der Stachel sich in einer Art Scheide befindet, die gestattet, nach dem Stich eine grössere Menge Blut mit fortzuführen. Im übrigen zeigt diese Fliege Vorliebe für warme feuchte Körperflächen, ist hartnäckig im Stechen, fliegt, wenn verjagt, nicht weit, stürzt sich

sehr bald auf ein neues geeignetes Opfer und sticht gierig, bis sie gesättigt ist event. unter nochmaligem erzwungenen Wechsel des Opfers.

Alle diese Lebenseigenschaften würden nach den oben angeführten epidemiologischen Beobachtungen über das Vorkommen der Weil'schen Krankheit diese Fliege ohne Zwang als einen Ueberträger der Krankheit erklären können. Andererseits darf man sich nicht verhehlen, dass die experimentell geschaffenen Verhältnisse, die ja nichts anderes darstellen, als eine Verimpfung kleinster Mengen Virusblut unter Benutzung des Stechrüssels als Impfspritze, nie die natürlichen Vorgänge restlos nachahmen, dass ferner die Spirochaete nodosa nur in relativ kleiner Anzahl im Patientenblut kreist, also durch den Insektenstich nur unter ganz besonders günstigen Umständen die Infektion vermitteln wird.

Das fast alleinige Auftreten von Einzelinfektionen und das Fehlen von Massenerkrankungen dürfte keineswegs gegen einen derartigen Uebertragungsmodus sprechen, eher dürfte das Gegenteil der Fall sein.

Durch Untersuchungen von Uhlenhuth und Kuhn wurde experimentell festgestellt, dass sich die Stallfliege an weilkranken Tieren infizieren lässt und dass sie die Infektion noch 6 Tage später auf normale Tiere übertragen kann. Wenn dieser Infektionsmodus bei der Stallfliege möglich ist, kann man seine Wahrscheinlichkeit auch für die Haematopota pluvialis annehmen, die als natürliche Ueberträgerin der Weil'schen Krankheit aus den oben angeführten Gründen viel mehr in Betracht kommen dürfte als die Stallfliege. Das zu prüfen, muss weiteren Experimenten vorbehalten bleiben. Eins muss betont werden, weder meine Versuche, noch die Versuche von Uhlenhuth und Kuhn beweisen bisher, dass diese Insekten als natürliche Ueberträger der Weil'schen Krankheit anzusprechen sind, und man muss sich daher fragen, ob nicht andere Infektionswege in den Bereich der Wahrscheinlichkeit gezogen werden müssen bzw. sogar näher liegen.

Durchsucht man nach dieser Richtung die Literatur, so stösst man häufig auf Angaben, in denen feuchte Erdmassen eine Rolle spielen. So berichten beispielsweise die Japaner, dass die Weil'sche Krankheit oft in feuchten Minen angetroffen wird, eine Beobachtung, die übrigens durchaus mit den Lebenseigenschaften der Spirochäte in Einklang zu bringen wäre, da, wie ich als erster nachgewiesen, sie sich bekanntlich ausserhalb des Körpers bis zu 7 Tagen im Wasser und in feuchter warmer Umgebung lebend halten kann.

Die Japaner berichten nun, dass es ihnen gelungen ist, bei 39 pCt. der in den Kohlenminen gefangenen Ratten in Nieren und Urin den Erreger der Weil'schen Krankheit nachgewiesen zu haben, die Infektion geschehe per os unter Vermittlung des durch Urin und Kot der infizierten Ratten verseuchten Wassers. Diese Angaben gewinnen durch neuere Untersuchungen von Fromme an Bedeutung, der die Spirochäten der Weil'schen Krankheit in einer Ratte nachweisen konnte, die in einem

Unterstand gefangen worden war, in dem sich Weilkranke befunden hatten. Hierzu passen gut die von Uhlenhuth erhobenen Spirochätenbefunde in Ratten, die mit Weilvirus geimpft eingegangen waren, aber weder während des Lebens, noch im Tode typische Erscheinungen gezeigt hatten. Nach diesen Berichten muss man annehmen, dass Ratten das Weilvirus beherbergen und ausscheiden können, also dadurch auch als Vermittler der Krankheit in Betracht kommen. Ob hierdurch die Theorie der Uebertragung durch Insekten ganz hinfällig wird, lässt sich zurzeit noch nicht sagen. Für beide Theorien fehlen noch die absoluten Beweise. Man muss auch daran denken, dass beide Uebertragungsmöglichkeiten nebeneinander bestehen können, denn die Rattentheorie erklärt noch nicht das gehäufte Auftreten der Weil'schen Krankheit in bestimmten Monaten, während sie vielleicht das Vorkommen in bestimmten Gegenden (Schützengraben) verständlich macht. Eine Umfrage, die von mir im Frühjahr 1917 angestellt wurde, ergab, dass bei 36 Weilerkrankungen, die in die Zeit vom August 1916 bis April 1917 fielen, grössere Mengen Ratten in den Unterständen 30mal vorhanden waren, dass feuchtes, sumpfiges Gelände 27mal vorlag, und dass 13 Erkrankte vor der Erkrankung mit Schanz- und Erdarbeiten beschäftigt waren. (Sechs andere hatten sich oft im Graben aufgehalten.) Es ist also nicht ausgeschlossen, dass gewisse Beziehungen zwischen der Anwesenheit grösserer Mengen von Ratten und dem Auftreten der Weil'schen Krankheit vorhanden sind. Eingeschränkt wird allerdings diese Anschauung durch den Hinweis, dass in fast allen Schützengräben der Westfront die Ratten heimisch waren und dass im Verhältnis zu dieser Verbreitung die Zahl der Weilerkrankungen verschwindend klein gewesen ist. Immerhin muss man jedenfalls an die Möglichkeit der Verbreitung der Weil'schen Krankheit durch infizierte Ratten denken.

Erwähnt sei, dass von Krumbein und Frieling, später von Uhlenhuth ausgesprochen wurde, unter Umständen müsste vielleicht auch der Hund als Ueberträger der Weil'schen Krankheit in Frage gezogen werden. Stützen für diese Anschauung sind bisher noch nicht genügend erbracht.

Da auch Stuhl, Urin und Sputum des Patienten die Erreger beherbergen können, muss auch an eine direkte Uebertragung von Patient auf Gesunde gedacht werden. Häufig wird diese Infektionsart allerdings kaum in Betracht kommen, denn dann müsste man zweifellos mehr Kontaktinfektionen beim Pflegepersonal usw. sehen, was bekanntlich nie gemeldet wird. Dass sich Desinfektionsmassnahmen gegen die Weil'sche Krankheit stets unwirksam erwiesen haben, ist bei dem Charakter dieser Infektion nicht verwunderlich, berechtigt aber zu keinen weiteren Schlussfolgerungen. Die Tatsache, dass Rekonvaleszenten bis zum 63. Tage nach der Entfieberung im Urin Spirochäten ausscheiden können, genügt, um Desinfektionsmassnahmen durchaus begründet erscheinen zu lassen.

Nach dem Besprochenen dürften jedenfalls mehrere Infektionswege bei der Weil'schen Krankheit wahrscheinlich sein: Die Uebertragung durch ein Insekt (vielleicht u. a. die Haematopota pluvialis oder Stomoxys), ferner eine Infektion mittels durch infizierten Urin verunreinigten Bodens gegebenenfalls unter Vermittlung injizierter Ratten.

Ob die Infektion selbst per os erfolgt, wie die Japaner glauben, und wie Miller pathologisch-anatomisch bewiesen zu haben glaubt, oder ob man daran denken muss, dass sie erfolgt durch Risse in der Haut: nackte Füsse, schrundige Hände usw. — eine Infektion, die experimentell ohne weiteres gelingt —, lässt sich zurzeit nicht sagen. Die letztgenannte Art der Infektion durch Kontinuitätsdefekte der Haut wird vielleicht auch im Felde berücksichtigt werden müssen: Neben der Angabe über feucht-warmes Klima in den letzten 8—14 Tagen vor der Erkrankung erhält man sehr häufig auf die Frage der letzten Beschäftigung die Antwort: „Schanzarbeiten in feuchter Erde". Bemerkenswerterweise ist diese Antwort besonders häufig in den Fällen, in denen keine positiven Angaben über ein feuchtwarmes Klima gemacht werden. Dieser Uebertragungsmodus hat daher wohl die grössere Wahrscheinlichkeit für sich, wenn die Witterung bereits kühler geworden ist. Im übrigen sprechen auch im Felde alle Beobachtungen dafür, dass das Vorkommen der Weil'schen Krankheit in der Mehrzahl der Fälle an die wärmere Jahreszeit (Juli bis September) gebunden ist.

Man kann auch die Möglichkeit nicht bestreiten, dass bei der Weil'schen Krankheit genau wie beim Typhus eine Anzahl der erkrankten Menschen später zu Spirochätenträgern werden, die unter besonders günstigen Umständen neue Infektionen setzen können. Auch lässt sich nach den klinischen Erfahrungen wohl nicht unberechtigterweise die Frage aufwerfen, ob die Weil'sche Krankheit analog dem Typhus abdominalis in Einzelfällen sehr leicht verläuft, dann als solche kaum erkannt wird, aber doch den Befallenen zum Spirochätenträger machen kann.

Zusammenfassend muss man heute trotz aller praktischen Erfahrungen und Beobachtungen klinischer und experimenteller Natur noch zugeben, dass die Epidemiologie dieser Krankheit durch die Entdeckung ihres Erregers bisher noch nicht geklärt ist und dass aller Voraussicht nach noch umfangreiche Arbeit geleistet werden muss, bis wir die scheinbar ziemlich komplizierten Verhältnisse völlig erkannt haben.

X. Die Diagnose der Weil'schen Krankheit.

Eine Sicherstellung der Diagnose am Anfang der Krankheit durch Uebertragung auf das Tier mit anschliessendem Spirochätennachweis wird nur in einzelnen wenigen Fällen gelingen. Für die Tierimpfung werden etwa 5—8 ccm Blut aus der Armvene des Patienten genommen, durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert und Meerschweinchen von 200—300 g intraperitoneal injiziert. Bei positivem Ausfall zeigt sich nach etwa

Tagen Gelbfärbung der Tiere, nach 7—8—10 Tagen tritt der Tod ein. Die Blutverimpfung muss möglichst frühzeitig, event. vor Auftreten des Ikterus, vorgenommen werden. In der späteren Krankheitszeit empfiehlt sich statt der Blutimpfung die intraperitoneale Verimpfung von Urin des Patienten. Negativer Ausfall der Impfung spricht nicht gegen die Weil'sche Krankheit.

Hertel empfiehlt die intraokuläre Blutverimpfung am Meerschweinchen oder Kaninchen. Bei positivem Ausfall wird bereits am zweiten Tag Reizung des Auges durch starkes Wachstum der Spirochäten in Kammer und Glaskörper sichtbar und die Spirochäten finden sich dann in Bindehaut, Kornea, vorderer Kammer, Glaskörper und im wässerigen Augensekret.

Vom 10.—12. Krankheitstag an lassen sich die im Körper gebildeten Antikörper entweder in der oben besprochenen Weise (vgl. S. 486) durch Agglomeration von Kulturspirochäten durch aktives Patientenserum nachweisen oder es gelingt der Nachweis der lytischen Immunstoffe analog dem Pfeiffer'schen Versuch: vom Patienten wird etwa 8—10 ccm Blut durch Venenpunktion gewonnen, man lässt das Serum abstehen und mischt es in etwa 1,0, 0,5 und 0,1 ccm zu je 1 ccm weilvirushaltigem Blut oder 1 ccm Spirochätenreinkultur, lässt $^1/_2$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen und verimpft intraperitoneal auf 3 Meerschweinchen, ein Kontrolltier erhält das Weilvirus ohne Serumzusatz, ein weiteres mit sicherem Weilrekonvaleszentenserum. Handelt es sich um einen Weilpatienten, so geht nur das Kontrolltier ohne Serum ein, von den anderen bleiben entweder alle oder einige am Leben. Wird etwa 2 Stunden nach der Injektion das Peritonealexsudat der Tiere wie im Pfeiffer'schen Versuch untersucht (im Dunkelfeld), so finden sich in dem Kontrolltier ohne Serum zahlreiche lebhaft bewegliche Spirochäten, bei den anderen Tieren beim positiven Ausfall keine oder vereinzelte spärliche Erreger.

Mittels direkter Kulturen aus Patientenblut ist die Spirochäte der Weil'schen Krankheit bisher noch nicht gefunden worden, auch ist ihr Nachweis noch nicht durch einfache Blutausstrichpräparate oder durch dicken Tropfen gelungen.

Praktisch haben alle bisherigen diagnostischen Methoden geringen Wert, da gerade in den Fällen, in denen die Diagnose zweifelhaft ist, nicht rechtzeitig der Weilverdacht erkannt wird, oder der Tierversuch wird von dem klinischen Verlauf überholt, oder der klinische Verlauf erübrigt an und für sich die experimentelle Diagnostik. Trotzdem kann es mitunter wertvoll sein, eine abgelaufene, nicht genügend erkannte Erkrankung als Weil'sche Krankheit sicher zu stellen, in solchen Fällen wird die Serodiagnostik gute Dienste leisten. Für die Unterstützung der Diagnose am Beginn der Erkrankung wird event. auch der von Gudzent gemachte Hinweis auf das Blutbild der Weil'schen Krankheit herangezogen werden können (vgl. S. 465).

XI. Prophylaxe der Weil'schen Krankheit.

Steht die Diagnose fest, dann müssen zur Verhütung einer weiteren Ausbreitung Ermittelungen über die event. Infektionsquelle angestellt werden; es ist zu erfragen, ob, wo und in welcher Tageszeit im Freien gebadet wurde, ob man sich in nacktem eventl. in feuchtem Zustand im Freien aufgehalten und sich dabei keines Bademantels bedient hat. Werden diese Fragen im wesentlichen bestätigt, so ist die Umgebung der Badeanstalt bzw. der Badestelle einer genauen Besichtigung zu unterziehen und dabei besonders auf die Bodenverhältnisse zu achten: trocken, feucht, Gestrüpp, Morast, freiliegend, geschützt, Anwesenheit von Ratten usw. Es ist nachzuforschen, ob der Patient von Insekten belästigt worden ist, welcher Beschäftigung er in den letzten zwei Wochen vor der Erkrankung nachgegangen ist, ob er insbesondere Erdarbeiten ausgeführt hat, ob Ratten dort bemerkt worden sind, und ob er bei der Arbeit zeitweise unbekleidet gewesen ist (Arme und Füsse), ob er Schrunden an den Händen oder Füssen beobachtet und sich bei der Arbeit Hautverletzungen zugezogen hat. Schliesslich ist festzustellen, ob Arbeitskameraden früher kürzere oder längere Zeit krank gewesen sind und dabei an Gelbsucht oder plötzlichem Haarausfall gelitten haben.

Nach den Ergebnissen der Ermittelung haben sich die zu treffenden Massnahmen zu richten: sind die Badeverhältnisse zu beanstanden, dann muss event. ein Badeverbot erlassen werden, die Badeanstalt bzw. ihre Umgebung ist zu sanieren, falls dies nicht ausführbar ist, zu verlegen, event. vorhandene Ratten sind zu beseitigen. Sind diese eingreifenden Anordnungen nicht schnell durchzuführen, hat man sich mindestens darauf zu beschränken, die Badezeit auf die Abendstunden zu verlegen und die Benutzung von Bademänteln vorzuschreiben.

Ergeben die Ermittelungen das Ausführen von Erdarbeiten, so haben die Arbeiter Stiefel zu tragen, sie müssen sorgfältig auf event. Schrunden und Risse an den Händen achten (event. Lederhandschuhe) und sind zur Benutzung von Aborten (auch zum Urinieren) strengstens anzuhalten, sind Ratten vorhanden, so müssen sie vertilgt werden. Von Mannschaften der Arbeitergemeinschaft usw., die im Verdacht stehen, früher Weil'sche Krankheit durchgemacht zu haben, ist wiederholt Urin im Tierversuch auf das etwaige Vorhandensein von Spirochäten zu prüfen und die Leute sind im Falle eines Spirochätennachweises entsprechend zu belehren.

Bei der Behandlung der Erkrankten ist darauf zu achten, dass die Abgänge desinfiziert werden, und dass das Krankenzimmer frei von Insekten gehalten wird.

Lassen sich die angeführten Massnahmen befolgen, so steht zu erwarten, dass die Infektionsquellen verstopft werden und es kaum zu einer weiteren Verbreitung der Weil'schen Krankheit kommen wird, die zwar an und für sich nicht als eine Massenseuche zu betrachten ist, aber, wie die Erfahrung gezeigt hat, doch ein recht schweres Krankheitsbild und eine hohe Letalität zeigen kann.

Literaturverzeichnis.

Arzt, Ueber eine Epidemie von Icterus infectiosus in Südmazedonien und Albanien. Wiener klin. Wochenschr. Beiblatt. 1917. Nr. 6. — Bäumler, Zur Diagnose der Weil'schen Krankheit. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 42. — Beitzke, Ueber die pathologische Anatomie der ansteckenden Gelbsucht (Weil'sche Krankheit). Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 8. — Benszur, Zur Frage des Icterus epidemicus. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 16. — Bonhoff, Demonstrationsvortrag. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1917. S. 391. — Busch, Zur pathologischen Anatomie der Weil'schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 16. — Dietrich, Morphologische und biologische Beobachtungen an der Weil'schen Spirochäte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 26. H. 6. — Flügge, Zur Aetiologie der Weil'schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 32. — Fränkel, Demonstrationsvortrag. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 288. — Fromme, Uebertragung der Weil'schen Krankheit durch Ratten. Med. Klinik. 1918. Nr. 27. — Göbel, Beiträge zur Frage der sogen. Weil'schen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). Ebendas. 1916. Nr. 15. — Gross und Magnus-Alsleben, Zur Kenntnis des fieberhaften Ikterus. Münchner med. Wochenschr. Feldärztl. Beil. 1917. Nr. 3. — Gudzent, Blutbefunde beim Icterus infectiosus (Weil'sche Krankheit). Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 3. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 85. H. 3 u. 4. — Hart, Kurze Bemerkungen über die pathologische Anatomie der Weil'schen Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 12. — Derselbe, Beziehungen des Icterus infectiosus zur akuten gelben Leberatrophie. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 50. — Hauck, Beitrag zur Weil'schen Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 38. — Hecker und Otto, Beiträge zur Lehre von der sogenannten Weil'schen Krankheit. Veröffentl. a. d. Geb. d. Milit.-Sanitätswesen. 1911. H. 46. — Heidenheim, Serumbehandlung des Icterus infectiosus. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 49. — Hertel, Klinisches und Experimentelles über die Augensymptome bei der Weil'schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 16. — Herxheimer, Beitrag zur Weil'schen Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 19. — Hilgermann, Zur Kasuistik der Weil'schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 6. — Hoffmann und Hobermann, Demonstrationsvortrag. Ebendas. 1917. S. 734. — Hübener, Weil'sche Krankheit, Rückfallfieber, biliöses Typhoid. Ebendas. 1917. Nr. 41. — Hübener und Reiter, Zur Aetiologie der Weil'schen Krankheit. Ebendas. 1915. Nr. 43. 1916. Nr. 1 u. 5. — Dieselben, Die Aetiologie der Weil'schen Krankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1916. Bd. 81. — Dieselben, Demonstrationsvortrag. Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 4. — Jakobsthal, Demonstrationsvortrag. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 349. — Ickert, Beziehungen des Icterus epidemicus zum Icterus catarrhalis und zur Weil'schen Krankheit. Brauer's Beitr. Bd. 5. H. 1. — Inada, Ido, Hoki, Kaneko and Ito, The etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease (Spirochaetosis ictero-haemorrhagica). Journ. of exper. med. 1916. Nr. 3. — Inada, Ido, Kaneko, Hoki, Ito, Wani and Okuda, Eine kurze Mitteilung über die Entdeckung des Erregers (Spirochaeta ictero-haemorrhagiae nov. sp.) der sogen. Weil'schen Krankheit in Japan und die neuen Untersuchungen über die Krankheit. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1916. Nr. 32. — Klieneberger, Blutmorphologie der Weil'schen Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 28. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 127. H. 1/2. — Derselbe, Klinische Studie der Weil'schen Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 2. — Klose, Ein Beitrag zur Epidemiologie der Weil-schen Krankheit. Münchner med. Wochenschr. Feldärztl. Beil. 1917. Nr. 21. — Kriegspathologentagung. Berlin 1916. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 897. — Krumbein und Frieling, Zur Weil'schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 19. — Leick, Therapie bei Weil'scher Krankheit. Ebendas. 1917. Nr. 24.

— Lepehne, Entstehung des Ikterus. Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 23. — Lugo, Blutbefunde bei Weil'scher Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 24. — Martin und Petit, Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 124. — Meirowsky, Studien über die Fortpflanzung von Bakterien, Spirillen und Spirochäten. Berlin 1914. — Derselbe, Spirochaeta pallida (Schaudinn) und Spirochaeta nodosa (Hübener-Reiter). Med. Klinik. 1916. Nr. 45. — Miller, Ueber die Weil'sche Krankheit und die Eintrittspforte des Erregers. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 49. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 86. H. 2. — Müller (Würzburg), Ueber den Icterus infectiosus. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 17. — Pick, Zur pathologischen Anatomie des infektiösen Ikterus. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 19 u. 20. — Reinhardt, Demonstrationsvortrag. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1917. S. 1403. — Reiter, Demonstrationsvortrag. Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 31. — Derselbe, Zur Kenntnis der Weil'schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 18. — Derselbe, Beiträge zur Aetiologie der Weil'schen Krankheit. Ebendas. 1916. Nr. 42. — Rihm, Fränkel und Busch, Klinisch-experimentelle und pathologisch-anatomische Mitteilung über die Weil'sche Krankheit. Brauer's Beitr. Bd. 6. H. 3 u. 4. — Schmidt, Demonstrationsvortrag. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1917. S. 1144. — Schott, Zur Klinik der Weil'schen Krankheit. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 43. — Stalling, Die Weil'sche Krankheit und der Ikterus nach Paraphenatidinen. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 11. — Stockes und Wyle, Weil'sche Krankheit in Flandern. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 1560. — Strassburger, Zur Klinik der Weil'schen Krankheit. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 125. H. 1 bis 3. — Trembur und Schallert, Zur Klinik der Weil'schen Krankheit. Med. Klinik. 1916. Nr. 16. — Uhlenhuth, Zur Aetiologie der Weil'schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 37. — Derselbe, Demonstrationsvortrag. Ebendas. 1917. S. 511. — Uhlenhuth und Fromme, Experimentelle Untersuchungen über die sogenannte Weil'sche Krankheit (ansteckende Gelbsucht). Med. Klinik. 1915. Nr. 44, 46, 47, 50. — Dieselben, Zur Aetiologie der sogenannten Weil'schen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 11. — Dieselben, Untersuchungen über die Aetiologie, Immunität und spezielle Behandlung der Weil'schen Krankheit (Icterus infectiosus). Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Orig. 1916. Bd. 25. — Dieselben, Schutz- und Heilserum von Weil'scher Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 26. — Uhlenhuth und Kuhn, Uebertragung der Weil'schen Krankheit durch die Stallfliege. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 84. H. 3. — Ungermann, Demonstrationsvortrag. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 15. — Weil, Ueber eine eigentümliche, mit Milztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende, akute Infektionskrankheit. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1886. Nr. 39. — Derselbe, Zur Aetiologie der Weil'schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 5. — Zülzer, Beiträge zur Kenntnis der Morphologie und Entwicklung der Weil'schen Spirochäte. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt. 1918. Bd. 51. H. 1. — Arbeiten, die vor der Monographie von Hecker und Otto erschienen, sind nicht angeführt.

Druckfehlerberichtigung.

In der Arbeit von M. Semerau und K. Noack, Bd. 88, H. 3 u. 4, „Beiträge zur Frage des Botulismus", muss es auf Seite 305, Absatz 3, statt „eine weitere Lücke stellte die in schweren Fällen stets beklagte Ohnmacht dar" heissen: „. . . die in schweren Fällen stets beklagte therapeutische Ohnmacht dar".

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

ZEITSCHRIFT
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN
VON

DR. W. HIS,
Professor der 1. med. Klinik

DR. F. KRAUS,
Professor der 2. med. Klinik

DR. A. GOLDSCHEIDER,
Professor der 3. med. Klinik

DR. G. KLEMPERER,
a.o. Professor, Direktor des städt. Krankenhauses Moabit
IN BERLIN,

DR. W. VON LEUBE,
em. Professor der med. Klinik
in Würzburg,

DR. B. NAUNYN,
em. Professor der med. Klinik
in Strassburg,

DR. A. VON STRÜMPELL,
Professor der med. Klinik
in Leipzig,

DR. R. STÄHELIN,
Professor der med. Klinik
in Basel,

DR. C. VON NOORDEN,
Professor in Frankfurt a. M.,

DR. N. ORTNER,
Professor der 3. med. Klinik in Wien.

REDIGIERT VON W. HIS.

Achtundachtzigster Band. Fünftes und Sechstes Heft.
(Schluss des Bandes.)
Mit 20 Kurven und 24 Abbildungen im Text.

BERLIN 1919.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW., UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.

Die **Zeitschrift für klinische Medizin** erscheint in zwanglosen Heften, von denen sechs einen Band bilden. Der Preis des vollständigen Bandes ist 24 M.

Einsendungen werden an die Adresse des Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His, Berlin-Grunewald, Caspar Theysstr. 7, oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.


UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
3 0112 109077013